

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ
COVID-19**

Под редакцией академика РАН
И.В. Поддубной



Издательство «Экон-Информ»
Москва 2022

УДК 616-036.22:615

ББК 51.9:51.1(2)2

B26

B26 Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / Под ред. академ. РАН И.В. Поддубной. – М.: Изд-во «Экон-Информ», 2022. – 140 с. ISBN 978-5-907427-70-9

По мере того, как медицинское сообщество возвращается к обычному ритму оказания медицинской помощи, осуществляется поэтапное ослабление эпидемиологических ограничений, профессиональные общества получают многочисленные запросы от врачей на предоставление рекомендаций по ведению пациентов различного профиля в период пандемии новой **SARS-CoV-2** инфекции. Особую популяцию – сложную, подверженную повышенному риску тяжелого течения коронавирусной инфекции, составляют онкогематологические пациенты.

Российским обществом онкогематологов в сотрудничестве с коллективами врачей-гематологов/онкологов ГКБ 52, ГКБ им Боткина г. Москвы, НМИЦ гематологии МЗ РФ и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ для решения неудовлетворенной потребности практикующих врачей-гематологов и онкологов разработано практическое руководство по оказанию медицинской помощи во время пандемии COVID-19, основанное на имеющемся на сегодняшний момент и постоянно обновляющемся мировом и отечественном опыте. В руководстве описаны обоснованные рекомендации по профилактике инфекции и лечению онкогематологических пациентов, направленные на максимальное снижение риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 с одновременным обеспечением проведения эффективной терапии основного заболевания.

УДК 616-036.22:615

ББК 51.9:51.1(2)2

ISBN 978-5-907427-70-9

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов

Автор: Казаков С.П. 4

Глава 2. Рекомендации по профилактике SARS-CoV-2 и лечению онкогематологических пациентов в период пандемии COVID-19

Авторы: Аль-Ради Л.С., Алешина О.А., Бабичева Л.Г., Виноградова О.Ю., Волошин С.В., Гиришова Л.Л., Демина Е.А., Константинова Т.С., Кохно А.В., Кулагин А.Д., Менделеева Л.П., Минаева Н.В., Моисеева Т.Н., Молоствовва В.З., Никитин Е.А., Паровичникова Е.Н., Поддубная И.В., Попова М.О., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Смольянинова А.К., Соловьев М.В., Стадник Е.А., Тумян ГС, Туркина А.Г., Хусаинова Г.Н., Чельшева Е.Ю., Чернова Н.Г., Шатохин Ю.В., Шихбабаева Д.И. 27

Глава 3. Особенности проведения лучевой терапии онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19

Автор: Трофимова О.П. 93

Глава 4. Особенности лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у онкогематологических пациентов

Авторы: Андреев С.С., Барях Е.А., Гаглоева Д.Э., Гришина Е.Ю., Желнова Е.И., Каримова Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрин Е.Н., Поляков Ю.Ю., Толстых Т.Н. 101

Глава 1

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Особенности патогенеза и лечения онкогематологических больных связаны со многими факторами, отличающихся специфическими характеристиками, среди которых особое место занимает коморбидность и скомпроментированность у этих пациентов функций иммунной системы с развитием иммунодефицитного состояния, особенностями терапии, направленной как на супрессию, так и на активацию, посредством воздействия на иммунные контрольные точки, клеток иммунной системы. Такая терапия на фоне вторичного иммунодефицитного состояния может приводить к неконтролируемому дисбалансу иммунной системы в виде усугубления иммунодефицита или активации основных показателей иммунной системы с развитием аутоиммунных процессов, цитокинового шторма и т.д., что способствует утяжелению общего состояния пациента.

Новая коронавирусная инфекция приводит к развитию сложных иммунопатологических процессов, связанных с дисбалансом иммунной системы и достаточно часто к парадоксальному ответу на фоне скомпроментированности иммунной системы у данной категории больных. Заболеваемость онкогематологических больных COVID-19 значительно усугубляет их состояние, снижая качество лечения, выживаемости и увеличивая риск смертности [2]. Результаты исследования А.В. Зинченко с соавт. 2021 [2] и анализа 1150 онкогематологических пациентов в этом исследовании показывают, что COVID-19 осложняет течение заболеваний системы

крови в 16,7% случаев, а летальность от COVID-19 у этих пациентов составляет – 24,7%. Так же авторы указывают, что наличие агранулоцитоза, который связан с высокой летальностью, являлся важнейшим фактором, predisposing к развитию заболевания COVID-19 в гематологическом стационаре.

Отсутствие специфического этиотропного лечения COVID-19 онкогематологических больных обращает внимание врачей-онкогематологов более тщательно, патогенетически обоснованно формировать схемы лечения основных нозологий, что позволяет повысить выживаемость и снизить летальность при терапии этой группы пациентов и новой коронавирусной инфекцией. Однако даже в этом случае не удастся достигнуть тех показателей выживаемости, которые имели место до пандемии COVID-19 [2]. В крупном ретроспективном многоцентровом итальянском когортном исследовании общая смертность, связанная с COVID-19, у 536 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями составила 37% [19].

В связи с этим, одним из эффективных средств иммунопрофилактики против новой коронавирусной инфекции может быть вакцинация, которая доказала, что количество тяжелых форм COVID-19 в случае ее проведения снижается как у здоровых людей, так и у больных с хроническими заболеваниями.

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO) в настоящее время предлагается вакцинация против COVID-19 для всех больных раком, если у них нет противопоказаний для вакцинации в соответствии с рекомендациями, изданными Центрами по контролю и профилактике заболеваний [28]. Хотя ААСО и признает, что у некоторых пациентов может наблюдаться снижение количества больных по серопозитивности в ответ на введение вакцины, но она вместе с тем заявляет, что вакцинация все же приносит немалую пользу и позволяет снизить соответствующий риск заражения, особенно с учетом имеющихся данных о том, что у онкологических пациентов могут наблюдаться более выраженные проявления тяжести COVID-19 (<https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>). В Соединенном Королевстве Общественное здравоохранение Англии и Агентство по регули-

рованию лекарственных средств и медицинских изделий (MHRA) уделяют приоритетное внимание вакцинации пациентов с определенными видами рака, трансплантации костного мозга/стволовых клеток и иммуносупрессии в связи с тяжестью самой болезни и его лечения, учитывая, что данные пациенты чрезвычайно уязвимы из-за более высокого риска заболеваемости и смертности от COVID-19 [30]. Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) также уделяет первоочередное внимание вакцинации пациентов с онкологическими заболеваниями [29].

В то же время возникают острые вопросы, на которые требуется найти ответы, – чем, как и когда вакцинировать пациентов онкогематологического профиля, каковы механизмы действия вакцин зарубежного и отечественного производства.

На сегодняшний момент все технологии производства вакцин, в том числе против COVID-19, можно разделить по механизму действия на шесть основных платформ (рис. 1). Эти платформы по созданию вакцин основаны на производстве инактивированных, векторных, пептидных, РНКовых, ДНКовых, живых аттенуированных вакцин. На базе данных шести платформ в последние полтора года ведутся активные разработки вакцин против COVID-19 и по некоторым направлениям достигнуты значительные успехи. Согласно требованиям ВОЗ вакцины для экстренного применения должны иметь эффективность использования, в том числе и для SARS-CoV-2, не менее 70%.

На сегодняшний день в ВОЗ зарегистрированы семь вакцин для экстренного применения: вакцина AZD1222ChAdOx1nCoV-19 (два её варианта – британский и индийский) от компании Astra-Zeneca (Великобритания – Швеция), вакцина BNT162b2 Comirnaty® (Международное непатентованное наименование – Тозинамеран) от компании BioNTech-Pfizer (Германия – США), вакцина mRNA-1273 от компании Moderna (США), вакцина JNJ-78436735 от компании Johnson&Johnson (США), вакцина Ad5-nCoV от компании CanSinoBiological (Китай), вакцина BBIBP-CorV (Sinovac, CoronaVac) от компании Sinopharm (Китай) и вакцина BBV152 (Covaxin) от компании BharatBiotech (Индия).



Рисунок 1. Основные технологические платформы по разработке вакцин и количество разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2

Так, за рубежом одной из первых была разработана вакцина на основе технологии использования матричной РНК, представителем которой является вакцина BNT162b2 Comirnaty® (Тозинамепран) от компании BioNTech-Pfizer (Германия – США) при участии китайской корпорации FosunPharma. Несколько позже была представлена технологически схожая вакцина mRNA-1273 от компании Moderna (США). Данная технология была разработана для создания вакцины против вируса иммунодефицита человека в первом десятилетии нашего века. Однако испытание такой вакцины против ВИЧ не подтвердило заявленной эффективности, и ее дальнейшее создание и использование было приостановлено. Вышеописанные вакцины имеют высокую результативность, достигающую 94,8 и 95% соответственно против уханьского штамма. В то же время с учетом появления и распространения Delta-варианта вируса SARS-CoV-2 их эффективность значительно упала и составляет порядка 70% и ниже. В основе мРНК вакцины лежат технологии искусственного синтеза участков матричных РНК, по структуре

похожи на ДНК, отвечающих за продукцию определенных участков Spike-белка SARS-CoV-2, но неспособных к самостоятельному размножению. Синтезированные на специальных приборах – синтезаторах, эти участки РНК с использованием запатентованной технологии заключаются в липидные наночастицы – мельчайшие капельки жира. При проникновении внутрь организма инъекционным способом липидные частицы вследствие своей гидрофильности легко сливаются с мембраной соматических и иммунокомпетентных клеток и РНК попадает внутрь клетки. Участки мРНК в клетках синтезируют на рибосомах участки Spike-белка к SARS-CoV-2. На появившиеся новые белковые компоненты, которые выделяются в межклеточное пространство, реагируют макрофаги и дендритные клетки, запуская каскадный механизм активации иммунной системы с клеточным и гуморальным (антительным) ответом. Технологически вакцины на основе матричной РНК, синтезированные в искусственных условиях, очень нестабильны и разрушаются в течение короткого времени, поэтому их хранение перед использованием сопряжено с особыми температурными условиями, составляющими не менее -80 градусов по Цельсию. Данное обстоятельство осложняет транспортировку и хранение холодовой цепи в местах хранения, в частности наличие специализированного дорогого холодильного оборудования, которое могут себе позволить далеко не все страны.

Наибольшее количество исследований у онкогематологических больных проведено именно с применением вакцины мРНК-BNT162b2 компании BioNTech-Pfizer (Германия – США). В тоже время эффективность вакцинации у онкогематологических больных с разными нозологическими формами до сегодняшнего дня не определена [9].

Griffiths E.A. с соавт. (2021) [12] считают, что общая частота сероконверсии у гематологических пациентов составляет 46–85% после введения двух полных доз вакцин против SARS-CoV-2.

По данным Lee M. с соавт. (2021) [17], примерно 75% всех пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями вырабатывают антитела к матричным РНК вакцинам против

SARS-CoV-2. Пациенты с наиболее распространенными В-клеточными злокачественными новообразованиями имеют самый низкий уровень серопозитивности – 44–79%.

Так, Herishanu Y. с соавт. (2021) утверждают, что среди 167 пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), которые были вакцинированы вакциной BNT162b2 только у 39,5% был получен положительный антитело-опосредованный ответ [14].

По данным девяти медицинских центров в Израиле [4], вакцина BNT162b2 оказалась безопасной у 373 пациентов с ХЛЛ, при этом лишь 50% отмечали незначительные побочные эффекты. Эффективность данной вакцинации по выработке антител после вакцинации двумя дозами составила 43%. У пациентов, не получавших лечение, 61% вакцинированных ответили выработкой антител. Антительный ответ после вакцинации у больных с ХЛЛ зависел от следующих обстоятельств: вакцинировался ли пациент на фоне продолженной терапии – в 18% случаев, получал ли ранее ингибиторы Брунтона Тирозинкиназы (БТК) – в 37% случаев и получал ли анти-CD20-терапию – в 5% случаев. В 62% случаев вакцинация дала гуморальный ответ на фоне монотерапии BCL2 и в 14% случаев у получавших терапию BCL2 в сочетании с анти-CD20-терапией. Нейтрализующие антитела продемонстрировали высокую согласованность с положительным серологическим ответом на спайк(S)-белок.

По данным других авторов [6] специфичный к SARS-CoV-2 ответ на антитела IgG к рецептор-связывающему домену (РСД, RBD – receptor-binding domen) после вакцинации вакциной мРНК-BNT162b2 был снижен во всех группах пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ) и ХЛЛ на фоне терапии на основе анти-CD20 и у получавших ингибиторы БТК или химиотерапию – 25, 73 и 40% соответственно. Титры антител класса IgG были значительно снижены ($p < 0,001$) у пациентов, получавших лечение CD20 и таргетную терапию. У 94% пациентов, обследованных после первой и второй вакцинации, титры антител значительно не повысились после второй вакцинации. Только 13% пациентов на фоне терапии анти-CD20-препаратами генерировали антитела к SARS-CoV-2 в достаточных для нейтрализации титрах.

Terpos E. с соавт. (2021) [26] доказали, что пациенты с лимфомой Ходжкина (ЛХ) продемонстрировали более высокий ответ в виде выработки антител по сравнению с подгруппами НХЛ/ХЛЛ. Авторы отмечают, что пациенты с ХЛЛ/лимфомами формируют в ответ на вакцинацию более слабый гуморальный (антительный) ответ, особенно на фоне лечения, что показывает необходимость своевременной вакцинации в течение периода, когда специфическая терапия данным пациентом не проводится.

Gavriatorpoulou M. с соавт. (2021) [10] проводили исследования выработки нейтрализующих антител (nAbs) против SARS-CoV-2 у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрёма (МВ), ХЛЛ и НХЛ после вакцинации вакцинами BNT162b2 компании BioNTech-Pfizer (Германия – США) и AZD1222AstraZeneca (Великобритания – Швеция). Было показано, что первая доза (как BNT162b2, так и AZD1222) приводит к снижению выработки nAbs против SARS-CoV-2 у пациентов с МВ/ХЛЛ/НХЛ по сравнению с контролем аналогичного возраста и пола и без злокачественных заболеваний. Низкий уровень антител был зафиксирован у 48 пожилых пациентов с миеломой, которые получили первую дозу вакцины BNT162b2 [27]. Однако, в отличие от ХЛЛ и миеломы, у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями после вакцинации препаратом BNT162b2 наблюдается достаточно сильная выработка антител к SARS-CoV-2, которая не отличалась от таковой в здоровой общей популяции людей [13, 20, 21].

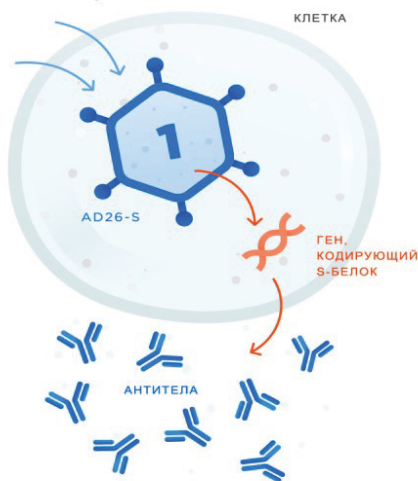
Еще три зарубежные вакцины, получившие широкое распространение, относятся к векторным технологиям – это вакцина Vaxzevria (название исследования: AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19) или Covishield (также известная как «Оксфордская вакцина» на основе аденовируса ChAdOx1) от компании AstraZeneca (Великобритания – Швеция), вакцина JNJ-78436735 от компании Johnson&Johnson (США) и вакцина Ad5-nCoV от компании CanSinoBiological (Китай). Такая технология известна сравнительно давно – с середины прошлого столетия. Первое широкое использование векторных вакцин относится к началу 60-х годов прошлого века, когда они были испытаны против желтой лихорадки

ки и других заболеваний на военнослужащих армии США, убывающих в Юго-Восточную Азию. С тех пор серьезных проблем с безопасностью и нежелательными явлениями после применения этих вакцин в массовом порядке отмечено не было. Эффективность этих вакцин против вируса SARS-CoV-2 составляет 70–75, 65–72 и 92% соответственно против уханьского штамма [7, 8, 9]. Отмечается значительное снижение эффективности первых двух вакцин против Delta-варианта вируса SARS-CoV-2 до 50% и ниже. Информации об эффективности вакцины Ad5-nCoV китайских производителей против Delta-штамма вируса отсутствует, возможно из-за низкой распространенности в Китае этого варианта вируса. В основе векторных вакцин лежит так называемый вектор, который представляет собой аденовирус ChAdOx1 шимпанзе для вакцин AstraZeneca или аденовирус человека 5 типа для вакцины Johnson&Johnson и CanSinoBiological, в котором с помощью специальных технологий вырезаны генетические участки, отвечающие за размножение и добавлены участки РНК, отвечающие за синтез определенных участков Spike-белка к SARS-CoV-2. Введение инъекционно этой вакцины приводит к тому, что функции проникновения в клетки (связывания с определенными белками соматических и иммунокомпетентных клеток) у данного препарата сохраняются. Благодаря этому вектор на основе аденовируса шимпанзе или человека легко проникает в клетки и выпускает свое содержимое в цитоплазму клеток с последующим синтезом на рибосомах белков, которые содержат генетический материал данного вектора, в том числе и синтезируются те участки Spike-белка к SARS-CoV-2, последовательности которых были зашиты в РНК SARS-CoV-2 вектора. Отсутствие в векторе участков РНК, отвечающих за размножение, не позволяет данному вирусу реплицироваться, и он, таким образом, используется только для доставки в клетки генетического материала, определенных исследователями. В доступной литературе не нашлось достаточного количества исследований вакцин этого типа у онкогематологических больных, за исключением одной публикации, посвященной AZD1222 и описанной выше [10].

Среди зарубежных вакцин интересен вариант классической технологии производства вакцин – так называемая инактивированная вакцина SinoVac (CoronaVac) и BBV152 (Covaxin). Разработкой вакцин на этой платформе занимаются компания Sinopharm (Китай) и компания BharatBiotech (Индия). Согласно их данным расчетная эффективность этих вакцин (после 2-го этапа испытаний) составляет 92 и 80,6% соответственно против уханьского штамма. В то же время появились данные об эффективности китайской вакцины при испытании ее на добровольцах перед регистрацией в Бразилии. По их данным эффективность вакцины CoronaVac составила чуть больше 60%. История и технология инактивированных вакцин уходит в XIX век. За это время разработка и совершенствование ее производства шагнули далеко вперед и достигли значимых успехов с точки зрения получения эффективной и безопасной вакцины. Наиболее хорошо изученной в аспекте безопасности является именно технология производства инактивированных вакцин, хотя ее массовый выпуск сопряжен с рядом трудностей, прежде всего связанных с культивированием вируса, что является биологически опасной процедурой. Технология производства данных вакцины сопряжена с выращиванием живого вируса и его химической обработкой, после которой вирус теряет способность размножаться, но при этом сохраняются иммуногенные свойства его белков и компонентов. Достоинством данной технологии является то, что в вакцине содержится инактивированный вирус, и при его попадании иммунная система реагирует не только на Spike-белок, но и на другие компоненты вируса N-, M-, РНК-вируса, формируя иммунный ответ. Считается, что с точки зрения иммуногенности технология использования инактивированного вируса, является самой сильной, позволяя думать о том, что длительность иммунного ответа при ее использовании будет самая выраженная и длительная (рис. 2). Данных по применению этого типа вакцин у онкогематологических больных в доступной литературе не найдено.

Первая вакцинация

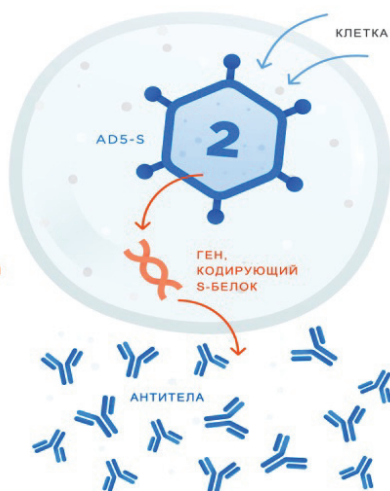
Вектор с геном, кодирующим S-белок коронавируса, проникает в клетку



Организм синтезирует S-белок, в ответ начинается выработка иммунитета

Вторая вакцинация

Через 21 день происходит повторная вакцинация



Вакцина на основе другого, незнакомого для организма, аденовирусного вектора подстёгивает иммунный ответ организма и обеспечивает длительный иммунитет

Рисунок 2. Схема применения двухкомпонентной вакцины «ГамКовидВак» («Спутник V»)

Также проводятся испытания вакцин с использованием белковых (пептидных) вакцин. За рубежом известна вакцина NVX-CoV2373 от компании Novavax (США). Её расчетная эффективность составляет 89,3%. Считается, что пептидные вакцины менее иммуногенные (мягкие), поэтому иммунный ответ на данные типы вакцин формируется короткий – порядка 6–8 месяцев (рис. 1). Данные вакцины могут быть использованы у пациентов, скомпрометированных разными хроническими заболеваниями. Технология производства пептидных вакцин достаточно сложная. В ее основе лежит поиск тех антигенных детерминант, которые являются наиболее иммуногенными и менее подверженными мутантным изменениям, что с исследовательской точки зрения

довольно затруднительно. Выделение таких участков белка вируса приводит к искусственному созданию участков и совместно с адьювантами (усилителями) представлению их иммунной системе, которая формирует специфический иммунный ответ. В основе вакцины NVX-CoV2373 от компании Novavax (США) лежат определенные пептиды к участкам Spike-белка вируса SARS-CoV-2. В этой связи формируется иммунный ответ с производством антител к Spike-белку, которые могут быть детектированы лабораторными методами.

В нашей стране на сегодня зарегистрированы и разрешены к применению пять вакцин: векторные «ГамКовидВак» (Спутник V) (первая зарегистрированная в мире вакцина) и «СпутникЛайт» (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалея, Москва), пептидные «ЭпиВакКорона» и «ЭпиВакКорона-Н» (НПО «Вектор», Новосибирск) и инактивированная КовиВак (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва).

В настоящее время в РФ нет опубликованных данных об эффективности вакцин в отношении онкогематологических больных, но есть четкие рекомендации на уровне экспертов о необходимости проведения вакцинации этой группе пациентов. В основном эксперты опираются на зарубежный опыт, который не столь многочисленный (описан выше), но свидетельствует о положительном эффекте вакцинации – даже при недостаточно высокой эффективности имеет место быть хорошая безопасность.

Векторная вакцина «ГамКовидВак» (более известна под международным названием «Спутник V») представляет собой двухкомпонентную вакцину, основанную на векторной технологии. Первый компонент вакцины использует в качестве вектора аденовирус 26 типа rAd-26, второй компонент – аденовирус 5 типа rAd-5 (рис. 2). Механизм действия векторной вакцины не отличается от векторной технологии описанной выше, однако имеются различия в том, какой участок гена, отвечающего за продукцию S-белка, встроен в векторы. Это является самой важной технологической разработкой, которая зачастую не раскрывается. И от того, какой участок S-белка встроен в вектор, будет зависеть последующая

продукция антител и их спектр, а также их корреляция с реакциями вируснейтрализации для получаемых антител. Временной промежуток между введением двух компонентов составляет 21 день. Максимальный результат с точки зрения эффективности наступает на 41–42 день после введения первого компонента. По имеющимся данным эффективность данной вакцины составляет 91,6% [18]. В тоже время по независимой информации использования данной вакцины в Аргентине ее эффективность составила 96% для пациентов в возрасте от 18–60 лет и 89% для пациентов в возрасте более 60 лет даже при использовании только первого компонента вакцины [22].

В вакцине «Спутник Лайт» (торговое наименование), являющейся однокомпонентной вакциной, основанной так же на векторной технологии, в качестве вектора используется аденовирус 26 типа гAd-26. Эффективность этой вакцины по данным клинических испытаний составляет около 78,6% для пациентов в возрасте 18–65 лет [7]. Эффективность против заражения Delta-штаммом составляет 70%. В качестве бустера защита после этой вакцины против Delta-штамма приближается к защите «Спутника V» и эффективность ее применения составляет 83%, и более 94% – против госпитализации. Длительность защиты составляет 4–6 месяцев. В настоящий момент эта вакцина рассматривается для вакцинации людей молодого возраста. В то же время исследователи склоняются к тому, что наиболее эффективно использовать данную вакцину в качестве бустера или при повторной вакцинации, в том числе для онкогематологических больных. «СпутникЛайт» может использоваться в качестве комбинации с другими отечественными вакцинами, в том числе с зарубежными вакцинами от компаний AstraZeneca, Sinopharm, Moderna, демонстрируя свою безопасность и эффективность.

Согласно инструкции по использованию вакцин, методическим рекомендациям МЗ РФ [1] «ГамКовидВак» и «Спутник Лайт» их разрешается применять онкологическим больным, больным с аутоиммунными заболеваниями после тщательной оценки врачом соотношения пользы и риска и выбора вакцины

для иммунизации, а также периода, когда необходимо вводить вакцину, на фоне таргетной, иммуносупрессивной, иммунотерапии контрольных точек иммунитета, в промежутках между этими видами терапий, при подготовке к пересадке стволовых клеток или CAR-терапии.

Второй вакциной в нашей стране является «ЭпиВакКорона» (НПО «Вектор», Новосибирск), разработанной на основе пептидной (белковой) технологии. Технологически механизм данной платформы описан выше и отличается от зарубежных технологий выбранными участками белков для вакцины. Так схематично (рис. 3) представлены три участка S-белка, химически связанных с нуклеокапсидным белком SARS-CoV-2, который выделен из кишечной палочки и мальтоза-связывающего белка. Результаты исследования 1/2 фазы испытания этой вакцины были представлены в марте 2021 г. [3]. В целях масштабирования данной технологии потребовалось внесение изменений в некоторые белки, представленные в вакцине, и для обеспечения производственной цепочки была разработана новая вакцина «ЭпиВакКорона-Н», что означает «новая». Пептидные вакцины считаются менее иммуногенными. Ввиду этого для тестирования иммунного гуморального (антительного) ответа при вакцинации препаратом «ЭпиВакКорона» требуются специальные тест-системы, разработанные в НПО «Вектор». Получение невысокого титра антител (до 200) в этих тест-системах позволяет сделать вывод об эффективности вакцинации. В этой связи многие эксперты усомнились в эффективности данной вакцины, и по данным, имеющимся в литературе, в настоящий момент идут широкие дискуссии на тему эффективности и безопасности вакцины.

В настоящее время согласно инструкции и методическим рекомендациям МЗ РФ [1] по применению препаратов «ЭпиВакКорона» и «ЭпиВакКорона-Н» их использование у больных со злокачественными заболеваниями крови и новообразованиями запрещено.

ПЕПТИДЫ ШИПОВИДНОГО БЕЛКА



Рисунок 3. Схема компонентов, содержащихся в пептидной вакцине «ЭпиВакКорона»

Третьей в РФ зарегистрированной вакциной является «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва). Данная вакцина относится инактивированным, двухкомпонентным вакцинам. Временной промежуток между введениями компонентов составляет 14 дней. Вакцина разработана на технологиях, которым уже более 100 лет, и за это время они успели технологически обновиться и доказать свою безопасность, что является ключевым свойством для любого фармацевтического препарата. Вакцина создана на основе штамма-продуцента, полученного от одного из пациентов ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ» (Коммунарка). В разработку попал образец вируса уже имеющий несколько мутаций

по сравнению с исходным вирусом, возникшим в Ухани. Среди этих мутаций был D614G – изменение S-белка, с помощью которого вирусная частица прикрепляется к клетке и проникает в нее. Мутация D614G очень распространена, она делает вирус более заразным. Образец с этой мутацией прошел культивацию в клеточных линиях Vero, после чего был получен штамм AYDAR-1, ставший основой вакцины «КовиВак». Выращенный вирус подвергается химической обработке бета-пропиолактоном, который позволяет сохранить почти все белки в достаточном количестве, но при этом надежно обезвредить вирус, заразность которого и способность к размножению теряется. В то же время при химической обработке происходит денатурация, нарушение структуры белковых комплексов, и как следствие, разрушается часть важных эпитопов, то есть хуже вырабатываются протективные антитела. Денатурированные таким способом белки имеют антигенную схожесть с внутренними компонентами – возможны аутоиммунные реакции. Среди недостатков данного типа вакцин отмечают долгую разработку, сложное производство с проблемами масштабирования (трудно подобрать количество химикатов, так как для каждого вируса вакцина разрабатывается всегда по-разному). Неточный подбор при масштабировании отражается на эффективности вакцины. Среди явных преимуществ данной технологии является то, что на данный препарат развивается мощный иммунный ответ организма, который отвечает полиморфизмом выработки антител к разным компонентам вируса. На сегодняшний день эффективность этой вакцины по расчетным данным ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН должна составить более 80%. Так, по данным Министерства здравоохранения Аргентины по предварительным результатам выборки из 471 682 аргентинцев в возрасте старше 60 лет в феврале–июне 2021 г. эффективность против смерти от COVID-19 составила 61,6% для первой дозы вакцины BBVBP-CorV от Sinopharm и 84,0% для полного двухдозового курса вакцинации. Аналогичные результаты с большой долей вероятности могут быть получены после проведения третьей фазы испытания данной вакцины.

Пока же опубликованы данные первой и второй фаз испытания, которые показали хорошие результаты с точки зрения безопасности и иммунного ответа на животных [16]. В настоящее время идет третья фаза испытаний, по результатам которой будет принято решение об эффективности вакцины. Однако сейчас уже ясно, что ее эффективность будет меньше, чем у отечественных векторных вакцин и зарубежных матричных РНК-вакцин. Для сравнения: в тех же условиях вакцина AstraZeneca показала эффективность 79,5% и 88,8%, вакцина «Спутник V» – 74,9 и 93,3%. Будущее явно за векторными и мРНК-вакцинами.

Еще одной проблемой является то, что при введении вакцины «КовиВак» вырабатываются разные антитела к разным белкам, в том числе разные антитела к S-белку. И не всегда эти антитела являются только вируснейтрализующими, что является с точки зрения эффективности серьезной проблемой.

Согласно инструкции по применению «КовиВак» и методическим рекомендациям МЗ РФ [1] данная вакцина противопоказана больным с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. В настоящий момент ее применение ограничено возрастными рамками от 18 до 60 лет, что значительно сужает диапазон применения у онкогематологических больных старше 60 лет. Кроме того, в показаниях к применению данной вакцины отмечается, что инактивированные вакцины «КовиВак» не противопоказаны людям с иммуносупрессивным или иммунодефицитным состоянием. Однако у пациентов, получающих лекарственные препараты, подавляющие иммунитет, может не развиться достаточный иммунный ответ, следовательно прием таких лекарственных средств противопоказан как минимум один месяц до и после вакцинации.

Необходимо отметить, что в инструкциях ко всем пяти отечественным вакцинам рекомендовано обращать внимание и применять с осторожностью у пациентов с такими хроническими заболеваниями как заболевания печени и почек, выраженные нарушения нейроэндокринной системы, тяжелые заболевания системы кровообращения, заболевания ЦНС (эпилепсия, инсульт

и др.), заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, миокардит, эндокардит, перикардит), заболевания бронхолёгочной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, фиброзирующие альвеолиты и др.), заболевания желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции и т.п.), заболевания иммунной системы (аутоиммунные и аллергические заболевания).

Среди временных противопоказаний в основном приводится информация о наличии у человека острого лихорадочного состояния, острого инфекционного/неинфекционного заболевания, хронического инфекционного заболевания в стадии обострения. Вакцинацию таким пациентам проводят через 2–4 недели после выздоровления. При ОРВИ легкого течения и острой кишечной инфекции вакцинацию можно проводить после нормализации температуры и/или исчезновения острых симптомов заболевания, а при хронических инфекционных/неинфекционных заболеваниях – в период ремиссии.

В настоящий момент показано, что чем сильнее иммуногенные свойства вакцины, тем более стойкий и длительный иммунный ответ вакцины сохраняют (рис. 4). Таким образом, длительность иммунного ответа прямо пропорциональна иммуногенности вакцин. А иммуногенность вакцин зависит от технологии их производства. Так, согласно предположениям экспертов, для пептидных вакцин длительность иммунного ответа равна 6–8 месяцам, для двухкомпонентных векторных – до 1–1,5 года, мРНК-вакцин – до 8–9 месяцев, инаktivированных – до 2-х лет.

Существует еще один насущный вопрос, который обсуждается в литературе: какое количество антител и их спектр необходимы для нейтрализации вируса SARS-CoV-2. До сегодняшнего момента отсутствуют четко обозначенные критерии количества и типа антител после вакцинации. Это связано с наличием на рынке большого количества тест-систем качественного, полуколичественного и количественного отображения результатов, в том числе для выявления антител к разным классам иммуноглобулинов и к разным антигенам вируса. Все это вносит определенные

сложности в применении тест-систем и использовании их для мониторинга. Именно поэтому согласно рекомендациям МЗ РФ бустерная доза вакцин вводится 1 раз в полгода после вакцинирования против SARS-CoV-2 или после перенесенного заболевания Covid-19 [1].

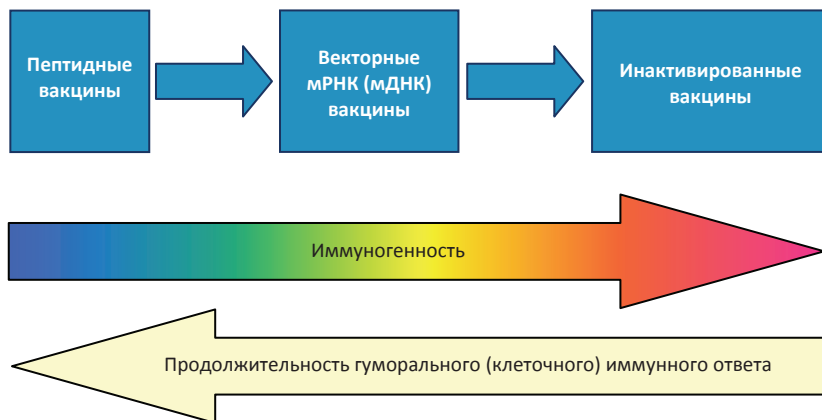


Рисунок 4. Сравнение иммуногенности и длительности иммунного ответа

Вместе с тем в литературе появляется все больше сравнительных данных о количестве антител, их типе и корреляции с титром нейтрализующих антител к РСД (РСД, RBD – receptor-binding domen) S-белка вируса. Приведенные в литературе данные основаны на сравнительной характеристике уровня антител к S-белку, в основном к РСД S-белка, и уровню выработки нейтрализующих антител. Так, согласно инструкции к тест-системам компании Abbott(США) считается, что достаточный нейтрализующий титр антител к SARS-CoV-2 (1:250) коррелирует с уровнем антител класса IgG к РСД- S-белка в 590,1 BAU/ml [25].

Другими исследователями [8] показано, что после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) компании AstraZeneca эффективность этой вакцины составила 80% и была достигнута при уровне антител класса IgG к S-белку 264 (95% ДИ) BAU/ml, при уровне антител класса IgG к РСД S-белку 506 BAU/ml, достаточ-

ным с точки зрения корреляции с нейтрализующими антителами против вируса SARS-CoV-2 вариантом Альфа.

Отечественными исследователями [15] представлены данные, что вакцинация Спутником Лайт лиц, ранее подвергавшихся воздействию вируса, значительно усиливает существующий иммунный ответ. У этих людей титры IgG специфичные к РСД и нейтрализующие антитела в сыворотке крови были повышены уже на 7-й день после вакцинации, в то время как у не контактировавших людей с COVID-19 развился ответ на вакцинацию, в основном, через 21 день после введения второго компонента вакцины. Кроме того, была обнаружена сильная корреляция между специфичными антителами класса IgG к РСД S-белка вируса и нейтрализующими антителами в сыворотке, что позволяет рекомендовать проводить вакцинацию, если количество специфичных антител класса IgG к РСД будет снижаться до 142,7 БЕ/мл или ниже. Аналогичные (пока еще неопубликованные) данные по уровню антител к S-белку в 150 BAU/ml и их корреляции с нейтрализующими антителами приводят в своем докладе 7-м российском конгрессе по лабораторной медицине, прошедшем 19–21 октября 2021 года в Москве представители научного отдела компании Вектор-Бест (г. Новосибирск).

Все больше исследователей склоняется к тому, что пороговый уровень антител класса IgG к РСД S-белка составляет 150–160 BAU/ml (binding antibody unit – единицы связывающих антител). Дискутабельным остается вопрос о таком уровне антител в том случае, если определяются суммарные антитела классов IgM и IgG, что характерно для некоторых зарубежных тест-систем. Вероятно данные, предложенные для порогового уровня, в этом случае будут другими – более меньшими. Однако все это является объектом исследования в настоящий момент.

Таким образом, полученные немногочисленные литературные данные показывают, что защитный уровень антител, основанный на детекции антител класса IgG к РСД к S-белку находится в пределах от 150 до 590 BAU/ml.

С учетом того, что все больные являются иммунокомпрометированными по основному заболеванию и требуют циклического

лечения, предотвратить контакт и своевременно выявить больных с COVID-19 в гематологических стационарах не всегда удается, поэтому риск заражения невакцинированных больных возрастает многократно, как и возможные последствия при их лечении. Выбор вакцины для больных должны определять в местах вакцинации исходя из тщательной оценки – СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И РИСКА для больного.

Таким образом, вакцинопрофилактика является на сегодняшний день единственным способом защиты у онкогематологических больных от серьезных осложнений на фоне лечения основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации: «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» / Письмо МЗ РФ от 29 июня 2021 г. N 30-4/И/2-9825.

2. Зинченко А.В., Лим В.С., Крюков Е.В. и др. Covid-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. Т. 7, № 2. С. 131–141. DOI: 10.34883/PI.2021.7.2.001.

3. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «Эпиваккорона» для профилактики Covid-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II) // Инфекция и иммунитет. – 2021, Т. 11, № 2, с. 283–296. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>.

4. Benjamini O, Rokach L, Itchaki G, et al. A Safety and efficacy of BNT162b mRNA Covid19 Vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia // Haematologica. – 2021. – Jul 29. doi: 10.3324/haematol.2021.279196.

5. Corchado-Garcia J, Zemmour D, Hughes T, et al. Analysis of the Effectiveness of the Ad26.COV2.S Adenoviral Vector Vaccine for Preventing COVID-19 // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4, № 11. – e2132540. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.32540.

6. Diefenbach C, Caro J, Koide A, et al. Impaired Humoral Immunity to SARS-CoV-2 Vaccination in Non-Hodgkin Lymphoma and CLL Patients / MedRxiv. – 2021 Jun 3; 2021.06.02.21257804. doi: 10.1101/2021.06.02.21257804.

7. Dolzhikova IV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults // *The Lancet Regional Health – Europe*. – 2021. – Vol. 11, – 100241. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100241>.
8. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection // *Nat Med*. 2021 Sep 29. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1.
9. Gavriatopoulou M, Ioannis N-S, Eleni K, et al. SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Multiple Myeloma // *HemaSphere*. – 2021. – Vol. 5, № 3 – p. e547. doi: 10.1097/HS9.0000000000000547.
10. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, et al. Low neutralizing antibody responses in WM, CLL and NHL patients after the first dose of the BNT162b2 and AZD1222 vaccine // *ClinExpMed*. 2021 Jul 20:1–5. doi: 10.1007/s10238-021-00746-4.
11. González S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina // *Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 40. – 101126. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101126.
12. Griffiths EA, Segal BH. Immune responses to COVID-19 vaccines in patients with cancer: promising results and a note of caution // *Cancer Cell*. – 2021, – Vol. 39. – p. 1045–1047. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.001>.
13. Harrington P, de Lavallade H, Doores KJ, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 induces high frequency of neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with myeloproliferative neoplasms // *Leukemia*. – 2021. – p. 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01300-7>.
14. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood* 2021. – Vol. 137, № 23. – p. 3165–3173.
15. Komissarov AA, Dolzhikova IV, Efimov GA, et al. Boosting of the SARS-CoV-2-specific immune response after vaccination with single-dose Sputnik Light vaccine // *MedRxiv*. – 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265531>.
16. Kozlovskaya LI, Piniaeva AN, Ignatyev GM, et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated

vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies // *Emerging Microbes & Infections*. – 2021, Vol. 10, N. 1, p. 1790–1806. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1971569>.

17. Lee M. Greenberger, Larry A. Saltzman, Jonathon W. Senefeld, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies // *Cancer Cell*. – 2021. – Vol. 39, Issue 8. – p. 1031–1033. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.012>.

18. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia//*Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10255). – p. 887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.

19. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. On behalf of the ITA-HEMA-COV Investigators: clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicenter, cohort study // *LancetHaematol*. – 2020, Vol. 7. – p. e737–745. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.

20. Pimpinelli F, Marchesi F, Piaggio G, et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution // *J. Hematol. Oncol*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – p. 81. doi: 10.1186/s13045-021-01090-6.

21. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia*. – 2021. – p. 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01270-w>.

22. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose // *CellRep.Med*. – 2021. – Vol. 2, № 8, -100359. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100359.

23. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, p. 1845–1854. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3).

24. Shrotri M, Krutikov M, Palmer T, et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study // *LancetInfect.Dis*. – 2021, – Vol. 21, № 11, p. 1529–1538. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00289-9.

25. SARS-CoV-2 IgG II Количественные Реагенты для ARCHITECT (SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit) – инструкция для тест-системы компании Abbott, декабрь 2020 года.

26. Terpos E, Gavriatopoulou M, Fotiou D, et al. Poor Neutralizing Antibody Responses in 132 Patients with CLL, NHL and HL after Vaccination against SARS-CoV-2: A Prospective Study // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 6, № 13 (17). – p. 4480. doi: 10.3390/cancers13174480.

27. Terpos E, Trougakos IP, Gavriatopoulou M, et al. Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in elderly myeloma patients after the first BNT162b2 vaccine dose // *Blood*. – 2021. – Vol. 137, № 26. – p. 3674–3676. doi: 10.1182/blood.2021011904.

28. The American Society of Clinical Oncology. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-patient-care-information/covid-19-vaccine-patients-cancer>.

29. The European Society for Medical Oncologists (ESMO). <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.

30. The United Kingdom, Public Health England and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19>.

Глава 2

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ SARS-COV-2 И ЛЕЧЕНИЮ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Общие положения

Решение по диагностике и лечению пациента с онкогематологическим заболеванием принимается врачом индивидуально, в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Рекомендуется вакцинация против гриппа и SARS-CoV-2 пациентов, контактирующих с ним членов семьи и лиц, осуществляющие уход.

Тест на COVID-19 онкогематологических пациентов проводится рутинно перед началом терапии и каждого цикла, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Пациенты с целью профилактики распространения коронавирусной инфекции должны находиться в одно- и двухместных палатах с минимальным контактированием с другими пациентами в местах общественного пользования. В стационарах должны быть приняты меры по разделению потоков пациентов и разделению стационара на «чистую» и «грязную» зоны с организацией шлюзов. В течение всего периода стационарного пребывания онкогематологических больных необходим забор мазков для ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 с частотой равной минимальному инкубационному периоду доминирующего в данный момент штамма коронавируса. Медицинскому персоналу также, как и пациентам, необходимо регулярно проводить забор мазков для ПЦР-исследования на SARS-CoV-2. При выявлении положительного результата у пациента, он должен быть переведен из «чистой» зоны в «грязную». Решение о том, ког-

да и как лечить в случае положительного результата, принимается индивидуально, в соответствии с имеющейся клинической ситуацией и сопоставлением риска задержки специфической терапии с риском неблагоприятного исхода COVID-19.

Степень, в которой проводимая химиотерапия влияет на исход пациентов с COVID-19, остается спорной. Ряд исследований демонстрируют, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающие лечение на фоне COVID-19, подвергаются высокому риску тяжелых осложнений, кроме того, чем интенсивнее терапия, тем больше влияние на клинические исходы. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что пациенты с лимфомами имеют повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2.

Высокие показатели заболеваемости и смертности у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, подчеркивают уязвимость этой группы пациентов. Рекомендуется тщательная профилактика нейтропении при проведении курсов химиотерапии – своевременное введение Г-КСФ. Однако пациентам с нейтропенией на фоне уже развившейся новой коронавирусной инфекции и наличием признаков развивающегося «цитокинового» шторма введение Г-КСФ не рекомендуется из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.

При возможности пациентам с вторичным иммунодефицитом (ХЛЛ, миелома) проводить заместительную терапию иммуноглобулином.

Доконтактная (предэкспозиционная) профилактика

У лиц, имеющих противопоказания к вакцинации против COVID-19, с целью доконтактной (предэкспозиционной) профилактики COVID-19 может использоваться комбинированное моноклональное антитело длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб). Препарат представлен двумя рекомбинантными чело-

веческими моноклональными антителами IgG1K, продуцируемыми в клетках яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Тиксагевимаб и цилгавимаб могут одновременно связываться с неперекрывающимися областями рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) человека.

Препарат одобрен FDA для экстренного применения в США для доконтактной профилактики коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) у взрослых и детей (от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг):

- которые в настоящее время не инфицированы SARS-CoV-2 и, насколько известно, не контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2, и
- имеют умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов или терапии, или у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию против COVID-19, или
- вакцинация имеющейся вакциной от COVID-19 в соответствии с одобренным или утвержденным графиком не рекомендована им вследствие ранее перенесенной тяжелой нежелательной реакции (например, тяжелая аллергическая реакция) на вакцину(ы) против COVID-19 и/или компонент(ы) вакцины против COVID-19.

Доза препарата для взрослых и детей составляет 150 мг для тиксагевимаба и 150 мг для цилгавимаба, которые необходимо вводить в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций (в/м). Препарат хранится в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C.

Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем его назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441).

Лимфома Ходжкина

Необходима настороженность в отношении возможной легочной токсичности блеомицина, желательна стратегия снижения риска пневмонита, вызванного блеомицином (уменьшение курсовой дозовой нагрузки, комбинация со стероидами).

I линия:

- Сохраняется имеющийся подход к I линии терапии.

Ранние стадии, благоприятный прогноз:

- Для ранней стадии благоприятного прогноза основным вариантом терапии остаются 2 цикла ABVD и лучевая терапия (20 Гр) на зоны исходного поражения. Однако, такой подход требует многократных посещений клиники для проведения лучевой терапии, поэтому рассматривается альтернатива – 4 цикла ABVD с промежуточной ПЭТ/КТ.
- Возможен отказ от блеомицина у пациентов с ранней стадией при достижении ПЭТ-негативной ремиссии во время промежуточной ПЭТ.

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз:

- Предпочтительной тактикой при ранних стадиях, неблагоприятном прогнозе являются 4–6 циклов ABVD с промежуточной ПЭТ/КТ или 4 цикла ABVD + лучевая терапия на вовлеченные зоны. Первый вариант программы предпочтителен из-за меньшего числа посещений клиники.
- Целесообразно отказаться от блеомицина после получения негативного результата промежуточной ПЭТ/КТ, при наличии признаков начального блеомицетинового фиброза. Отказ от блеомицина целесообразен также при начале/продолжении противоопухолевого лечения у пациентов,

перенесших COVID-19 с рентгенологически доказанным поражением легочной ткани.

- При склонности к цитопении рекомендуется использование Г-КСФ для профилактики миелотоксичности и уменьшения необходимости в госпитализации.

Распространенные стадии:

- Приоритетными режимами являются BEACOPP-esc, BEACOPP-14, EACOPP-14 с промежуточной ПЭТ/КТ, позволяющей исключить блеомицин в 3–6 циклах после достижения ПЭТ-негативности, при наличии признаков начального блеомицетинового фиброза. Отказ от блеомицина целесообразен также при начале/продолжении противоопухолевого лечения у пациентов, перенесших COVID-19 с рентгенологически доказанным поражением легочной ткани.
- В схемах BEACOPP-esc, BEACOPP-14, EACOPP-14 целесообразна замена прокарбазина на дакарбазин, что позволяет сократить частоту посещений стационара [5].
- Пациентам с сопутствующими хроническими заболеваниями (в частности, заболеваниями легких) возможно применение схемы брентуксима ведотин+ AVD (BV-AVD) с плановым введением Г-КСФ при лейкопении.
- Обязательно профилактическое использование Г-КСФ в курсах терапии, где он рекомендован. Целесообразно использование пэгелированных форм Г-КСФ, так как их использование позволяет сократить частоту посещения стационара. В схемах BEACOPP-esc, BEACOPP-14, EACOPP-14 использование пэгелированных форм Г-КСФ предпочтительно на 4–5 день цикла (через 24–48 часов после введения химиопрепаратов), что сокращает частоту посещений стационара и длительность периода лейкопении [6].

Пожилые пациенты:

- Рекомендуются схемы сниженной интенсивности с поддержкой Г-КСФ. Блеомицин следует исключить из терапии. Для некоторых больных возможна локальная лучевая терапия или тактика «наблюдай и жди».
- Пациентам с распространенными стадиями возможно применение схемы брентуксима ведотин + AVD (BV-AVD) с плановым введением Г-КСФ при лейкопении.

Рецидивы/рефрактерность:

- В условиях рецидива предпочтительны амбулаторные режимы второй линии (на основе гемцитабина), возможно в сочетании с таргетной терапией брентуксимаба ведотин или PD1-ингибиторов.
- При непрерывно-рецидивирующем течении возможно использование брентуксимаба ведотина или PD1-ингибиторов вместо химиотерапии.
- У пациентов кандидатов для ауто-ТГСК или алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Сопроводительная терапия:

- Рекомендуется активное профилактическое использование Г-КСФ (при развитии цитопении на фоне ABVD стандартно при использовании режимов BEACOPP-esc, BEACOPP-14, EACOPP-14, курсов II линии). Предпочтение в период пандемии отдается пролонгированным фор-

мам для пациентов с низким риском заражения COVID-19 (вакцинированные, переболевшие в течение 6 мес.) Пэгфилграстим назначается в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим – в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов.

- Пациентам с нейтропенией на фоне новой коронавирусной инфекции введение Г-КСФ не рекомендуется из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.

Вакцинация:

- Вакцинация против SARS-CoV-2 безопасна и целесообразна для пациентов с лимфомой Ходжкина.
- Рекомендуется проведение вакцинации, по возможности, перед началом лечения.
- Вакцинация безопасна и целесообразна для пациентов с лимфомой Ходжкина в ремиссии заболевания.

Ссылки:

1. COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions (Version 5.0; last updated February 5, 2021) Input from Ranjana Advani, MD; Nancy Bartlett, MD; Ann LaCasce, MD, MSc; Leo Gordon, MD; Kara Kelly, MD; Peter Johnson, MD, FRCP; Kerry Joanne Savage, BSc, MD, MSc; Laurie Sehn, MD, MPH; and Jane Winter, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>

2. ILROG Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies during the COVID-19 Pandemic.

3. Michael Sullivan, Eric Bouffet, Carlos Rodriguez-Galindo, et al. The COVID-19 PANDEMIC: A Rapid Global response for Children with Cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI and St Jude Global. *SIOPe*. April 25, 2020. DOI: 10.22541/au.158777298.87289192.

4. Clift, Coupland CAC, Keogh RH et al. Living risk prediction algorithm (QCOVIDk) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus-19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731.

5. Anna Santarsieri, Katherine Sturges, Pauline Brice, et al Real World Escalated Beacopdac Delivers Similar Outcomes to Escalated Beacopp and Superior Outcomes to Response-Adapted (RATHL) ABVD, While Potentially Reducing Toxicity Compared with Escalated Beacopp 63rd ASH 2021? Abstr oral 877.

6. Andreas Engert, Henning Bredenfeld, Hartmut Döhner et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. Haematologica 2006; 91:546–549

Агрессивные неходжкинские лимфомы

I линия терапии:

В-клеточные НХЛ:

- R-СНОР продолжает оставаться стандартом лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВКЛ).
- У пациентов с лимфомой Беркитта, а также с ДВКЛ и множественными факторами риска, терапией выбора остаются режимы интенсивной блоковой ПХТ (NHL-BFM-90). Возможно проведение интенсивной ПХТ без включения ритуксимаба.
- DA-EPOCH-R показан при агрессивных В-клеточных лимфомах, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ). Учитывая постоянную 96-часовую инфузию, требующую госпитализации больных, и высокий риск миелосупрессии, применение данного режима в остальных клинических ситуациях может быть ограничена.
- Альтернативой режиму DA-EPOCH-R, при невозможности его проведения, может быть R-СНОР (или R-СНОР-14) +/- консолидирующая лучевая терапия (см. рекомендации ILROG, ссылка). Вместе с тем, такой подход ассоциирован с дополнительными долгосрочными рисками, связанными с облучением средостения.
- Для пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией рекомендуемой стратегией является R-mini-СНОР с поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ).

- В случае высокого риска поражения ЦНС (CNS-IPI >5, вовлечение яичек, надпочечников/почек, молочной железы), рекомендуется 2 введения высоких доз метотрексата с 14-дневным перерывом после завершения лекарственного этапа.
- Для первичных ДВКЛ с поражением ЦНС показана терапия по схеме 4 курса R-MPV с выполнением трансплантации аутологичных стволовых клеток крови после кондиционирования в режиме ТВС. В случае манифестации новой коронавирусной инфекции в дебюте ДВКЛ с первичным поражением ЦНС показано проведение терапии по схеме MPV с переносом введения ритуксимаба на сроки после разрешения инфекционного эпизода.
- При локальной стадии ДВКЛ рекомендуется ограничиться иммунохимиотерапией (4 R-CHOP + 2 R), а не комбинированным лечением, чтобы сократить количество посещений клиники.
- Для невакцинированных пациентов, которым требуется немедленная терапия рассмотреть возможность начать химиотерапию без анти-CD20 моноклональных антител, с возможностью их использования через 3 недели после второй дозы вакцины.
- Для тех, кто хорошо перенес первую дозу ритуксимаба, вводимую внутривенно, подкожная форма является перспективным вариантом, который сокращает время, проведенное в стационаре.
- Для пациентов, которым уже с эффектом проводится лечение, программу терапии менять нецелесообразно.

Т-клеточные НХЛ:

- Решение о лечении первичных Т-клеточных лимфом кожи должно быть принято в зависимости от агрессивности, распространенности кожного процесса и наличия изъязвленных поверхностей кожи, потенциальных ворот сеп-

тических осложнений. Лечение индолентных первичных Т-клеточных кожных лимфом целесообразно начинать с иммуномодулирующих препаратов (интерферон-α), наружной терапии топическими глюкокортикостероидами, фототерапии, малых доз метотрексата, необходимо избегать назначения цитостатической полихимиотерапии и тем самым профилировать развитие нейтропении.

- При агрессивном течении первичных кожных Т-клеточных лимфом, невозможности отложить лечение из-за развития осложнений, связанных с прогрессированием опухолевого процесса и угрожающих жизни пациента, показано начало противоопухолевой терапии согласно принятым клиническим рекомендациям.
- При системных (нодальных) периферических Т-клеточных лимфомах, характеризующихся в большинстве агрессивным течением, лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями, поскольку у пациентов с контролируемым онкогематологическим заболеванием, в том числе с системной (нодальной) периферической Т-клеточной лимфомой, отмечается меньше тяжелых инфекционных осложнений, менее тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. Большинство пациентов с системной (нодальной) периферической Т-клеточной лимфомой принадлежат к старшей возрастной группе, имеют сопутствующие соматические заболевания и более восприимчивы к тяжелому течению коронавирусной инфекции. В посткурсовом периоде всем пациентам рекомендуется профилактика фебрильной нейтропении с использованием препаратов Г-КСФ, предпочтительно применение пролонгированных форм (пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов).
- Телемедицинские консультации заменяют визиты, не связанные с терапией.

Рецидивы/рефрактерное течение агрессивных В-НХЛ:

- Стандартом лечения рецидивов у молодых пациентов остаются режимы второй линии с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гематopoэтических стволовых клеток (ВДХТ + аутоТГСК).
- Выполнение ВДХТ + аутоТГСК может быть отложено, если эпидемиологическая обстановка и нехватка коек и препаратов не позволяют ее выполнить, при условии проведения еще одного цикла амбулаторной терапии.
- С учетом риска неблагоприятных последствий для пациента в связи с изменением плана лечения и сроков проведения ВДХТ с ауто-ТГСК, решение необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.
- Предпочтительны амбулаторные режимы второй линии, как для кандидатов, так и для не кандидатов на трансплантацию. Терапия на основе полатузамаба ведотина с бендамустином и ритуксимабом является оптимальной опцией. Использование режимов на основе перорального препарата леналидомида также может служить хорошей альтернативой для больных, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК (в РФ не зарегистрировано показание).

Сопроводительная терапия:

- Рекомендуется активно использовать профилактику фебрильной нейтропении с использованием препаратов Г-КСФ, расширив показания к первичной профилактике при проведении курсов химиотерапии с риском ФН, превышающем 10%. Предпочтение в период пандемии отдается пролонгированным формам для пациентов с низким риском заражения COVID-19 (вакцинированные, перебо-

левшие в течение 6 мес.) Пэгфилграстим назначается в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим – в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов.

- Пациентам с нейтропенией на фоне новой коронавирусной инфекции введение Г-КСФ не рекомендуется из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.
- При наличии симптоматической гипогаммаглобулинемии, рекомендуется заместительная терапия внутривенными или подкожными иммуноглобулинами (Ig человека нормальный 0,2–0,4 г/кг в/в каждые 3–4 нед. или 0,05–0,1 г/кг п/к еженедельно 10–12 мес).

Вакцинация:

- Пациентам с аНХЛ рекомендуется вакцинация против SARS-CoV-2.
- Для пациентов, получающих схемы, содержащие ритуксимаб, решения о сроках вакцинации должны быть индивидуальными, основанными на распространенности COVID-19 в регионе, способности пациента, членов его семьи и лиц, осуществляющих уход, к самоизоляции, ожидаемой продолжительности лечения и доступности вакцины.
- Рекомендуемый период от последнего введения ритуксимаба до вакцинации составляет 3–4 месяца для формирования наиболее адекватного гуморального ответа. Тем не менее, Т-клеточный ответ может обеспечить некоторую степень защиты или снизить тяжесть инфекции в случае инфицирования. Этот факт оправдывает вакцинацию и в более ранние сроки после завершения терапии, если такая необходимость имеется.
- Пациенты, которым назначена вакцинация до лечения, должны завершить полную схему вакцинации не менее чем за 3 недели (т.е. 28 дней) до начала терапии ритуксимабом.

- Рекомендуемая схема вакцинации перед назначением анти-CD20 моноклональных антител: 1 доза вакцины «Гам-КОВИД-Вак», через 3 недели 2 доза вакцины, еще через 3 недели начало иммунотерапии. Химиотерапия может быть начата раньше, по показаниям.
- Рекомендована вакцинация членов семьи пациента с НХЛ
- Рекомендована вакцинация персонала стационарных и амбулаторных гематологических отделений
- Рекомендовано определение сероконверсии после вакцинации у пациентов с НХЛ для определений показаний к 3 (бустерной) вакцинации
- Рекомендовано проведение ПЦР тестирования на COVID-19 перед началом химиоиммунотерапии, у пациентов группы высокого риска (перед высокодозной ПХТ, ауто-ТГСК) ПЦР-тест+КТ ОГК

Ссылки:

1. COVID-19 and Aggressive Lymphoma: Frequently Asked Questions (Version 5.0; last updated February 5, 2021). Input from Ranjana Advani, MD; Nancy Bartlett, MD; Ann LaCasce, MD, MSc; Leo Gordon, MD; Peter Johnson, MD, FRCP; Kerry Joanne Savage, BSc, MD, MSc; Laurie Sehn, MD, MPH; and Jane Winter, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aggressive-lymphoma>
2. ILROG Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies during the COVID-19 Pandemic.
3. Lee, Lennard Y WGault, Abigails et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020; Volume 21, Issue 10, 1309–1316. Published 2020 Aug 24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3).
4. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731. Published 2020 Oct 20. doi:10.1136/bmj.m3731.
5. von Lilienfeld-Toal M, Vehreschild JJ, Cornely O, et al. Frequently asked questions regarding SARS-CoV-2 in cancer patients-recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases. *Leukemia*. 2020; 34: 1487–1494.
6. Papadavid E, Scaribrick J, Ortiz Romero P, et al. Management of primary cutaneous lymphoma patients during COVID-19 pandemic: EORTC CLTF guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: 1633–1636.

7. Zic JA, Ai W, Akilov OE, et al. United States Cutaneous Lymphoma Consortium recommendations for treatment of cutaneous lymphomas during the COVID-19 pandemic. J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 703–704.

Индолентные неходжкинские лимфомы

В условиях пандемии при лечении индолентных лимфом (иНХЛ) и лимфомы из клеток зоны мантии существует большая гибкость в подходах с ключевым акцентом на безопасность в условиях COVID-19. ILROG опубликовал экстренные рекомендации по лучевой терапии гематологических злокачественных новообразований, которые могут быть полезны при рассмотрении вопроса о лучевой терапии.

- Большинство центров проводят скрининг пациентов на COVID-19, начинающих терапию в амбулаторных условиях, а также регулярно – ежемесячно, или при поступлении в стационар.
- Степень, в которой проводимая химиотерапия влияет на прогноз пациентов с COVID-19, остается спорной, однако, по крайней мере, одно крупное исследование показывает, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающие лечение на фоне COVID-19, подвергаются высокому риску тяжелых осложнений. Согласно отчету, чем интенсивнее терапия, тем больше влияние COVID-19 на клинические исходы.

Показания к терапии:

- В условиях пандемии порог для начала лечения при индолентных НХЛ должен быть высоким, тактика «наблюдай и жди» должна быть предпочтительной в случаях, когда это возможно. Если показания к началу терапии являются пограничными (например, если пациент соответствует критериям GELF, но заболевание протекает бессимптом-

но), можно отложить лечение при условии возможности тщательного мониторинга с повторной визуализацией.

- Лечение бессимптомных пациентов монотерапией ритуксимабом не рекомендуется.
- Вакцинация против SARS-CoV-2 рекомендуется до начала лечения, когда это возможно. Основываясь на результатах вакцинации иммунокомпетентных пациентов, иммунизированных мРНК-вакцинами, терапию, содержащую ритуксимаб, следует отложить на две недели после второй дозы вакцины, чтобы обеспечить развитие нейтрализующих антител и Т-клеточных реакций. Однако, пока нет информации о реакции на вакцинацию у лиц с ослабленным иммунитетом.

Линия:

- При наличии показаний к лечению, следует отдать предпочтение монотерапии ритуксимабом, а не ритуксимаб-содержащей химиотерапии для пациентов с низкой опухолевой нагрузкой.
- При локальных стадиях иНХЛ, эффективным вариантом является локальная лучевая терапия (см. рекомендации ILROG, ссылка).
- Многие эксперты обеспокоены иммуносупрессивными свойствами бендамустина и рекомендуют R-CVP или R-CHOP с поддержкой Г-КСФ в качестве альтернативы, без поддерживающей терапии ритуксимабом. Тем не менее, в некоторых центрах продолжают назначать RB, иногда с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом.
- Для тех, кто хорошо переносит первую дозу внутривенного ритуксимаба, дальнейшее подкожное введение является перспективным вариантом, который сокращает время, проведенное в клинике.
- Для невакцинированных пациентов, которым требуется немедленная терапия рассмотреть возможность начать

химиотерапию без анти-CD20 моноклональных антител, с возможностью их использования через 3 недели после второй дозы вакцины.

- Ибрутиниб и другие ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) продолжают назначаться в I линии при хроническом лимфолейкозе/лимфоме из мелких лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ). Для макроглобулинемии Вальденстрема доступен ибрутиниб с первой линии терапии. При лимфоме из клеток мантии и маргинальной зоны эта опция доступна в условиях рецидива.
- Для пациентов, которые уже достигли полного ответа на R-химиотерапию, может быть рассмотрено сокращение числа циклов или переход на терапию с использованием менее иммуносупрессивных или миелосупрессивных подходов.
- Консолидация с помощью высокодозной химиотерапии и аутоТГСК при лимфоме из клеток зоны мантии обсуждается индивидуально.
- У пациентов кандидатов на ауто-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения ВДХТ с ауто-ТГСК, решение необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Рецидив/рефрактерность:

- Лечение рецидивирующей/рефрактерной иНХЛ должно основываться на клинических симптомах и показаниях к лечению, как и у первичных пациентов. Когда это возможно, эксперты рекомендуют отложить лечение.
- Когда выбор терапии доступен, предпочтительны варианты, которые сводят к минимуму посещение клиники/отделения и химиотерапии.

- В период пандемии пероральные препараты, применение которых позволяет минимизировать посещение клиники, являются предпочтительными вариантами терапии рецидивов.

Сопроводительная терапия:

- Профилактическое использование Г-КСФ рекомендуется пациентам, получающим R-СНОР, и может быть полезно отдельным пациентам, получающим бендамустин. Расширить показания к первичной профилактике при проведении курсов химиотерапии с риском ФН, превышающем 10%. Предпочтение в период пандемии отдается пролонгированным формам для пациентов с низким риском заражения COVID-19 (вакцинированные, переболевшие в течение 6 мес.) Пэгфилграстим назначается в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим – в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов.
- Пациентам с нейтропенией на фоне новой коронавирусной инфекции введение Г-КСФ не рекомендуется из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями, недавними инфекциями и низким уровнем IgG, в том числе те, кто получал ритуксимаб, могут получать заместительную терапию иммуноглобулинами (Ig человека нормальный 0,2–0,4 г/кг в/в каждые 3–4 нед. или 0,05–0,1 г/кг п/к еженедельно 10–12 мес).

Вакцинация:

- Вакцинация против SARS-CoV-2 рекомендуется до начала лечения, когда это возможно. Основываясь на результатах вакцинации иммунокомпетентных пациентов, иммунизированных мРНК-вакцинами, терапию, содержащую ри-

туксимаб, следует отложить на две недели после второй дозы вакцины, чтобы обеспечить развитие нейтрализующих антител и Т-клеточных реакций. Однако пока нет информации о реакции на вакцинацию у лиц с ослабленным иммунитетом.

- Для пациентов, получающих монотерапию ритуксимабом или схемы, содержащие ритуксимаб, решения о сроках вакцинации должны приниматься индивидуально на основе эпидемиологической ситуации, способности пациента к самоизоляции, ожидаемой продолжительности лечения и доступности вакцины. Ожидается, что терапия ритуксимабом снизит гуморальный ответ на вакцину, по крайней мере, в течение трех-четырех месяцев после последнего введения. Однако, Т-клеточный ответ может обеспечить некоторую степень защиты или снизить тяжесть инфекции, оправдывая вакцинацию во время или вскоре после завершения терапии.
- Пациенты, которым назначена вакцинация против SARS-CoV-2 до начала лечения должны завершить полную схему вакцинации не менее чем за 3 недели до начала терапии анти CD20 моноклональными антителами.
- Рекомендуемая схема вакцинации перед назначением анти-CD20 моноклональных антител: 1 доза вакцины «Гам-КОВИД-Вак», через 3 недели 2 доза вакцины, еще через 3 недели начало иммунотерапии. Химиотерапия может быть начата раньше, по показаниям.

Ссылки:

1. COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions (Version 5.0; last updated February 5, 2021) Input from Ranjana Advani, MD; Nancy Bartlett, MD; Ann LaCasce, MD, MSc; Leo Gordon, MD; Peter Johnson, MD, FRCP; Kerry Joanne Savage, BSc, MD, MSc; Laurie Sehn, MD, MPH; and Jane Winter, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-indolent-lymphomas>

2. ILROG Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies during the COVID-19 Pandemic.

3. Lee, Lennard Y WGault, Abigails et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and

patient demographics: a prospective cohort study. The Lancet Oncology. 2020; Volume 21, Issue 10, 1309 – 1316. Published 2020 Aug 24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3).

4. AK Clift, Coupland CAC, Keogh RH et al. Living risk prediction algorithm (QCOVIDk) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus-19 in adults: national derivation and validation cohort study. BMJ. 2020;371:m3731.

Хронический лимфолейкоз

- Хронический лимфолейкоз характеризуется вторичным иммунодефицитом, вследствие чего пациенты с ХЛЛ подвержены высокому риску бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Склонность к инфекциям проявляется на самых ранних этапах развития болезни и достигает максимума у больных с рефрактерностью к иммунохимиотерапии и таргетным препаратам. Специфические варианты лечения, также, содействует развитию инфекций у больных с ХЛЛ.
- Проявлением иммунодефицита у больных с ХЛЛ является отсутствие специфического гуморального и Т-клеточного ответа в отношении различных вакцин, которое выявляется у 70% больных с ХЛЛ. Эта особенность делает невозможной оценку реальной распространенности COVID-19 в популяции пациентов с ХЛЛ: даже после тяжелой инфекции во многих случаях прироста антител нет. Отсутствие антител не исключает того, что пациент перенес инфекцию легкой или бессимптомной форме
- На материале московского обсервационного исследования, а также двух крупных многоцентровых международных исследований показано, что в группе госпитализированных пациентов с ХЛЛ COVID-19 протекает тяжелее и сопровождается высокой смертностью (от 30 до 38%). Высокий относительно других контингентов уровень смертности был зарегистрирован во всех подгруппах больных,

в том числе у пациентов, не получающих специфической терапии. Максимальный уровень смертности отмечен у больных с рефрактерностью к противотуберкулезной терапии. Как и в общей популяции, тяжесть COVID-19 у пациентов с ХЛЛ возрастает с возрастом.

- У пациентов с ХЛЛ может отмечаться длительная персистенция вируса в организме. Пациенты с ХЛЛ должны получать антицитокиновую терапию только по крайним жизненным показаниям, так как на их фоне отмечается усугубление бактериальных, грибковых и оппортунистических инфекций.

Специфическая терапия ХЛЛ:

- Терапию по поводу ХЛЛ начинают, ориентируясь на критерии к началу терапии международной рабочей группы, опубликованные в 2018 году. Если веской необходимости в начале терапии нет, ее стоит отложить как минимум на период проведения вакцинации против SARS-CoV-2.
- Больным, которые нуждаются в неотложной терапии, рекомендуется предлагать максимально эффективные варианты лечения, с учетом прогностических факторов. Предпочтение следует отдавать лечению, которое может быть проведено в амбулаторных условиях и требует более редких визитов в клинику и меньше лабораторных обследований.
- Оптимальным малотоксичным лечением является использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона.
- Перед началом терапии проводится обязательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2. При положительном ПЦР тесте, лечение по поводу ХЛЛ может быть начато только при наличии непосредственной угрозы жизни. Во всех остальных случаях начало терапии откладывают до ПЦР-негативного теста. Пациентам с ХЛЛ свойственна персистенция вируса; возможно многомесячное чередование положительных и отрицательных тестов. Целесообразно начинать терапию после 2 отрицательных ПЦР-тестов.

- Комбинированная терапия с моноклональными антителами вызывает значительную лимфодеплецию. В 4 публикациях показано негативное влияние использования антител к CD20 на выработку гуморального ответа в отношении РНК-содержащих коронавирусных вакцин. Однако, на основании результатов крупных многоцентровых исследований, в настоящее время нельзя заключить, что COVID-19 протекает тяжелее у пациентов, получавших моноклональные антитела к CD20. Рекомендуется воздержаться от применения моноклональных антител, но этот вопрос может решаться индивидуально. У молодых пациентов с нормальным уровнем сывороточных иммуноглобулинов, где целью терапии является МОБ-негативная ремиссия, моноклональные антитела могут использоваться по решению лечащего врача.
- Начало терапии венетоклаксом требует многократных визитов в клинику и множество лабораторных исследований. Европейская ассоциация гематологов и американское общество гематологов рекомендовали воздержаться от проведения данной терапии, за исключением случаев, когда венетоклакс является наиболее эффективным лечением для конкретного пациента. По материалам итальянского исследования преимущества от комбинированной терапии венетоклаксом превосходят риски, сопряженные COVID-19. Так из 124 пациентов, получающих терапию венетоклаксом в комбинации с ритуксимабом подтвержденная ПЦР-исследованием коронавирусная инфекция, потребовавшая госпитализации развилась только у 2 больных (1,6%).
- Решение о проведении того или иного варианта лечения ХЛЛ индивидуализировано. При принятии решения стоит учитывать возраст, коморбидность, цели лечения и комплаентность.

Сопроводительная терапия:

- У пациентов с гипогаммаглобулинемией, активными или рецидивирующими тяжелыми инфекциями рекомендуется заместительная терапия иммуноглобулинами. Если пациент находится на постоянной заместительной терапии, можно рассмотреть более редкие визиты, например, 1 введение каждые 6–8 недель. Целевой уровень IgG >5 грамм в анализе, взятом перед введением.

Лечение инфицированных COVID-19 пациентов:

- У амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19 специфическая терапия не меняется.
- Модификация постоянной терапии (ингибиторы ВТК, венетоклакс) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 зависит от контекста. Не желательна отмена без веских оснований. Как правило, ингибиторы ВТК (ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб) не отменяют, если пациент не требует перевода в отделение интенсивной терапии. Если пациент находится в ремиссии ХЛЛ, ингибитор ВТК можно отменить на неопределенно длительный срок. Если у пациента имеются признаки прогрессии ХЛЛ на фоне лечения ибрутинибом или другим ингибитором ВТК, даже краткосрочная отмена может иметь катастрофические последствия; при этом прогрессия ХЛЛ резко усугубит течение COVID-19.
- Во многих исследованиях тестировалась гипотеза о том, что ингибиторы ВТК снижают тяжесть течения COVID-19 за счет блокады активации макрофагов. Это не было подтверждено ни в одном проспективном исследовании. Однако, если пациент постоянно принимает ингибитор ВТК и прекращает прием во время инфекции, прогрессия ХЛЛ может сопровождаться высвобождением цитокинов, которые будут имитировать некоторые симптомы COVID-19.

- Антикоагулянтная терапия в обычных дозах может сочетаться с ингибиторами ВТК. Теоретически, при стационарном наблюдении, с ингибитором ВТК может сочетаться и варфарин, но это сочетание не желательно. Если у пациента наблюдаются геморрагические осложнения (кроме мелких петехий и экхимозов), ингибитор ВТК следует отменить и проводить полноценную антикоагулянтную терапию.
- Если пациент постоянно принимает венетоклак и госпитализируется по поводу COVID-19, его состояние и клинико-лабораторные показатели требуют тщательного мониторинга. Венетоклак увеличивает риск развития нейтропении, что требует использования сопроводительной терапии, включающей Г-КСФ. В связи с большим количеством межлекарственных взаимодействий венетоклакса, сочетанное применение с другими ингибиторами СYP3A4 требует коррекции дозы или полной отмены препарата, особенно если пациент получает его более полугода и, как правило, находится в ремиссии.
- У пациентов кандидатов на алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий для пациента в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать в индивидуальном порядке совместно с трансплантационным центром, с учетом особенностей течения заболевания, эпидемической обстановки в трансплантационном центре.

Вакцинация:

- Вакцинация против SARS-CoV-2 рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ вне зависимости от статуса заболевания и проводимой терапии. Преимущество следует отдавать проведению вакцинации в периоде выжидательного наблюдения, а также до момента начала очередной линии терапии, в особенности с применением моноклональных антител.

- Рекомендовано проведение стандартной двухкомпонентой вакцинации, в связи с большей вероятностью развития гуморального иммунитета, отвечающего критериям серо-конверсии. Пациентам с ХЛЛ рекомендовано проведение как бустерной вакцинации (третья доза вакцины в период до 5 месяцев от момента проведения начального этапа вакцинации), так и регулярное проведение ревакцинации (дополнительный этап вакцинации после 5 месяца от момента проведения начального этапа вакцинации). У 24% серонегативных пациентов после проведения стандартной двухкомпонентой вакцинации был достигнут значимый прирост антител, который сохранялся в течение 6 месяцев у 90% больных.
- Применение моноклональных антител к CD-20 в течение 6 месяцев до вакцинации против SARS-CoV-2 сопряжено со сниженным антительным ответом к S-пептиду при проведении вакцинации против SARS-CoV-2.

Ссылки:

1. COVID-19 and CLL: Frequently Asked Questions (Version 4.1; last updated February 2, 2021) Input from Mazyar Shadman, MD; John Byrd, MD; Michael Hallek, MD; Jennifer Brown, MD, PhD; Peter Hillmen, MBChB, FRCP, FRCPath, PhD; Anthony Mato, MD; and Paolo Ghia, MD, PhD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-ctl>
2. Scarfo L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia* 2020; 34(9): 2354–63.
3. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood* 2020; 136(10): 1134–43.
4. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfo L, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia* 2021; 35(12): 3444–54.
5. Roeker LE, Eyre TA, Thompson MC, et al. COVID-19 in patients with CLL: improved survival outcomes and update on management strategies. *Blood* 2021; 138(18): 1768–73.
6. Kochneva O, Kislova M, Zhelnova E, et al. COVID-19 In Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Moscow Observational Study. *Leukemia & Lymphoma* 2022.

7. Blixt L, Bogdanovic G, Buggert M, et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients. *Leukemia* 2022; 36(2): 476–81.
8. Molica S, Sportoletti P, Di Renzo N, Musto P, Pane F, Di Raimondo F. Venetoclax-Rituximab Treatment of Relapsed/Refractory CLL During the COVID-19 Pandemic: A Real-Life Experience in Selected Central-Southern Italian Regions. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021; 13(1): e2021042.
9. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137(23): 3165–73.
10. Herishanu Y, Avivi I, Levi S, et al. Six-month antibody persistence after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022; 6(1): 148–51.
11. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, et al. Efficacy of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL who failed standard 2-dose vaccination. *Blood* 2022; 139(5): 678–85.
12. Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2021; 11(7): 136.
13. Benjamini O, Rokach L, Itchaki G, et al. Safety and efficacy of BNT162b mRNA Covid19 Vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2021.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131(25): 2745–60.

Волосатоклеточный лейкоз

- При волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ) в сочетании с коронавирусной инфекцией COVID-19 необходимо оценить наличие показаний к началу лечения ВКЛ – степень цитопении, спленомегалии, и тяжесть проявления COVID-19.
- При отсутствии неотложных показаний к лечению ВКЛ следует отложить лечение ВКЛ до выздоровления от COVID-19.
- ВКЛ в развернутой фазе (дебют, рецидив) часто сопровождается тяжелыми бактериально-грибковыми и вирусными инфекциями, оппортунистическими инфекциями, сепсисом, что диктует необходимость дифференциальной

диагностики пневмонии и назначения терапии в соответствии с выявленным возбудителем.

- При наличии показаний к лечению ВКЛ и легкого течения COVID-19 (амбулаторный пациент) возможно начало терапии ВКЛ препаратом интерферона-а вместе с лечением COVID-19. Рекомендуется определение мутации BRAFV600E для возможности смены терапии на ингибитор BRAF-киназы вемурафениб при отрицательной динамике в течении ВКЛ и/или COVID-19.
- При наличии глубокой цитопении (особенно нейтропении) и тяжелого течения COVID-19, а также сочетанной бактериально-грибковой/вирусной инфекции (стационарный пациент) рекомендуется срочное определение мутации BRAFV600E, для срочного начала терапии ингибитором BRAF-киназы вемурафенибом параллельно с лечением COVID-19.
- Пациенту в ремиссии ВКЛ лечение COVID-19 проводится по общим основаниям.

Вакцинация:

- Вакцинация против SARS-CoV-2 рекомендуется пациентам с диагнозом ВКЛ, как в развернутой фазе заболевания (дебют, рецидив), так и в ремиссии зарегистрированными к применению вакцинами, с учетом эпидемиологической обстановки и рекомендаций органов здравоохранения.
- Применение моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаб) должно быть ограничено случаями лечения ранних рецидивов ВКЛ (в качестве консолидации после курса кладрибина), и проводиться не ранее чем через 1 мес после вакцинации против SARS-CoV-2.

Ссылка:

1. Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment guidelines. Michael Grever, Leslie Andritsos, Versha Banerji, Jacqueline C. Barrientos, Seema Bhat, James S. Blachly, Timothy Call, Matthew Cross, Claire

Dearden, Judit Demeter, Sasha Dietrich, Brunangelo Falini, Francesco Forconi, Douglas E. Gladstone, Alessandro Gozzetti, Sunil Iyengar, James B. Johnston, Gunnar Juliusson, Eric Kraut, Robert J. Kreitman, Francesco Lauria, Gerard Lozanski, Sameer A. Parikh, Jae Park, Aaron Polliack, Farhad Ravandi, Tadeusz Robak, Kerry A. Rogers, Alan Saven, John F. Seymour, Tamar Tadmor, Martin S. Tallman, Constantine S. Tam, Enrico Tiacci, Xavier Troussard, Clive Zent, Thorsten Zenz, Pier Luigi Zinzani, and Bernhard Wörmann. *Leukemia*. 2021; 35(7): 1864–1872; doi: 10.1038/s41375-021-01257-7

2. Diagnosis and treatment of hairy cell leukemia as the COVID-19 pandemic continues. Robert J. Kreitman, Evgeny Arons. *Blood Rev.* 2022 Jan; 51: 100888. Published online 2021 Sep 4. doi: 10.1016/j.blre.2021.100888

Множественная миелома

Линия:

Сохраняется существующий подход к терапии впервые выявленной симптоматической множественной миеломы, регламентированный действующей версией национальных клинических рекомендаций. Однако, в условиях распространения новой коронавирусной инфекции целесообразно:

- шире использовать возможности пероральных схем терапии;
- модифицировать режим введения бортезомиба — допустимо выполнять 1 раз в неделю подкожно с увеличением продолжительности цикла с 21 до 28 дней;
- пролонгировать индукционную терапию до 6–12 циклов. Если пациент является кандидатом на ауто-ТГСК и подготовлен к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, сбор и криоконсервирование клеток могут быть выполнены после 4–6 циклов. Решение о высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК следует принимать на основе комплекса факторов: пациентам с цитогенетикой высокого риска, III стадией по (R) ISS, высокой активностью ЛДГ ауто-ТГСК рекомендована в первой линии терапии. Пациентам стандартного цитогенетического риска без

других неблагоприятных факторов возможно отложить выполнение ауто-ТГСК;

- для снижения числа посещений клиник шире использовать возможности локальных лабораторий и телемедицинских консультаций;

Поддерживающая терапия:

- не рекомендуется прекращение поддерживающей терапии. Пациентам может быть предоставлен расширенный доступ к леналидомиду до 3 месяцев с применением телемедицинских консультаций и взятием анализов крови на дому по мере необходимости;

Трансплантация:

- Для пациентов с ММ, кандидатов на трансплантацию, при невозможности проведения, она может быть отложена. В таких случаях необходимо рассмотреть продолжение индукции;
- Пациенты, которые уже находятся в процессе сбора стволовых клеток, в отсутствие проблем с ресурсами и возможностями, переходят к трансплантации стволовых клеток, особенно при ММ высокого риска;
- Перед трансплантацией стволовых клеток крови пациенты должны быть обследованы на наличие SARS-CoV-2;
- У пациентов кандидатов для ауто-ТГСК или алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемиологической обстановки.

Терапия рецидивов и рефрактерных форм:

- Выбор терапии рецидивирующей/ рефрактерной ММ следует принимать индивидуально с учетом возраста пациента, данных FISH, характера рецидива (биохимический, индолентный или агрессивный), риска инфекционных осложнений, особенностей ранее проведенной терапии и проявления токсичности, общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний;
- При использовании парентеральных ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб) целесообразен режим введения 1 раз в неделю. При применении МКА (даратумумаб, элутзумаб) рекомендуется ранний перевод на схему – 1 раз в 4 недели. Приоритет имеет использование пероральных ингибиторов протеасом (иксазомиб) и иммуномодуляторов (леналидомид) с выдачей пациенту препарата на 2–3 мес.

Сопроводительная терапия:

- При наличии частых инфекционных осложнений на фоне гипогаммаглобулинемии, рекомендуется заместительная терапия внутривенными или подкожными иммуноглобулинами одновременно с проведением этиотропной противомикробной терапии;
- Всем пациентам рекомендуется проводить остеомодифицирующую терапию. При назначении золедроновой кислоты следует перейти на режим введения 1 раз в три месяца вместо ежемесячных инъекций. В случае использования деносумаба, терапия должна быть продолжена в режиме введения препарата 1 раз в месяц;

Вакцинация:

- Всем пациентам с симптоматической ММ, а также моноклональной гаммапатией неуточненного значения или тлеющей множественной миеломой рекомендована вакцинация против SARS-CoV-2.

Ссылки:

1. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions (Version 2.1; last updated January 22, 2021) Input from S. Vincent Rajkumar, MD; Michele Cavo, MD; Joseph Mikhael, MD, FRCPC, Med; Maria-Victoria Mateos, MD, PhD; Graham Jackson, MBBS, FRCP, FRCPath, MA, DM; Philippe Moreau, MD; Paul Richardson, MD; and Binod Dhakal, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma>

2. Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19. Онкогематология 2020;15(2):108–12.

Острый лимфобластный лейкоз/ лимфобластные лимфомы

Всем пациентам рекомендуется тестирование на COVID-19 до начала индукции и перед любой госпитализацией и/или процедурой, даже при отсутствии симптомов. В условиях фебрильной нейтропении или с изменениями на рентгенограмме тестировать на COVID-19 необходимо дважды с интервалом не менее 12 часов, чтобы исключить инфекцию. Рассмотреть возможность отсрочки лечения, для пациентов, у которых положительный результат теста на COVID-19.

- Если новая коронавирусная инфекция манифестируется в дебюте ОЛЛ и заболевание проявляется гиперлейкоцитозом, гранулоцитопенией, массивным опухолевым поражением при ЛБЛ (образования средостения, например) или вовлечением ЦНС, то пациенту показано начало предфазы и проведение интратекальной терапии (метотрексат, цитарабин, дексаметазон).
- Если тестирование на SARS-CoV-2 недоступно, рассмотреть тщательный скрининг симптомов и выполнить компьютерную томографию грудной клетки.
- У пациентов, перенесших COVID-19, возобновить терапию примерно через 14 дней после устранения симптомов. У пациентов с ОЛЛ ПЦР-тесты могут оставаться

положительными в течение нескольких недель после заражения, однако, ограниченный опыт подтверждает безопасность возобновления лечения после полного устранения симптомов.

Индукция Ремиссии:

- При Rh-негативными ОЛЛ большинство центров продолжают стандартную лечебную индукционную терапию, потому что задержка связана с крайне плохим прогнозом. В условиях пандемии COVID-19 предпочтительной схемой терапии ОЛЛ/ЛБЛ может являться протокол ОЛЛ-2016, в котором отсутствует консолидация с применением высоких доз цитарабина и метотрексата, а также предусмотрена редукция доз цитостатиков при развитии цитопении, обусловленной миелотоксичностью.
- Поскольку стероиды являются важной частью терапии ОЛЛ, и они не противопоказаны при COVID-19, их следует использовать в соответствии с рекомендациями во время индукционной и интенсивной терапии после достижения ремиссии.
- Если пациенты подвержены высокому риску осложненной миелосупрессии, можно снизить дозу даунорубицина (на 50%) или дозу пегаспаргиназы (1000 Мг/м²). Однако в большинстве случаев, лечение проводится в полном объеме и дозах.
- После окончания всей программы индукционной химиотерапии, необходимо рассмотреть возможность использования Г-КСФ для быстрого восстановления показателей крови.
- Для пациентов с Rh-позитивными ОЛЛ предпочтительной опцией начального лечения являются ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) со стероидами, в сравнении с агрессивной многоагентной химиотерапией, требующей длительной госпитализации во время пандемии.

Консолидация ремиссии:

- Интенсивная терапия после достижения ремиссии имеет решающее значение, поэтому рекомендуется ее продолжить, с некоторыми изменениями: подкожный или внутривенный цитарабин можно вводить в условиях дневного стационара или домашних условиях (например, 1–4, 8–11 дни).
- Существует много споров по поводу ритуксимаба в период консолидации: некоторые считают, что его следует назначать с контролем уровня IgG и заместительной терапией иммуноглобулинами.
- Рассмотреть использование Г-КСФ в конце курсов с высокодозной консолидацией и отсроченной интенсификации, чтобы свести к минимуму периоды нейтропении. В условиях пандемии COVID-19 предпочтительной схемой терапии ОЛЛ/ЛБЛ может являться протокол ОЛЛ-2016, в котором отсутствует консолидация с применением высоких доз цитарабина и метотрексата, а также предусмотрена редукция доз цитостатиков при развитии цитопении, обусловленной миелотоксичностью.
- Для пациентов с ОЛЛ высокого риска необходимо принятие индивидуальных решений относительно трансплантации. Большинство центров продолжают проведение трансплантации пациентам с высоким риском ОЛЛ.
- Возможно снижение дозы стероидов на 50% во время поддерживающего лечения. Если у пациента подтверждается наличие инфекции COVID-19, необходимо проводить поддерживающую терапию стероидами до тех пор, пока симптомы не исчезнут плюс 14 дней.

Рецидивы/рефрактерное течение:

- Для В-ОЛЛ предпочтительной опцией является ино-тузумаб или быстрый перевод на амбулаторное лечение блинатумомабом, если это возможно.

- Клинические исследования по CAR-T терапии были также возобновлены.
- У пациентов после терапии блинатумомабом и/или CAR-T терапии как и на терапии ритуксимабом зарегистрированы случаи длительной персистенции РНК SARS-CoV-2, часто бессимптомного течения, а также отсутствие сероконверсии после перенесенной инфекции. Поэтому пациентам, которым планируется выполнение данных видов терапии, крайне важна вакцинация на предшествующих этапах этой терапии не ранее чем за 14 дней до начала.
- Для рефрактерных форм и рецидивов при Т-ОЛЛ схемы на основе неларабина могут назначаться без изменений.
- Пациенты, достигшие второй полной ремиссии (ПР2), должны быть рассмотрены как кандидаты для аллогенной трансплантации костного мозга как можно быстрее, несмотря на пандемию.
- У пациентов, кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Сопроводительная терапия:

- Профилактика противомикробными препаратами во время пандемии COVID-19 проводится по общепринятым протоколам разработанным для пациентов с ОЛЛ/ЛБЛ.
- Пациентам с нейтропенией на фоне новой коронавирусной инфекции введение Г-КСФ не рекомендуется из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.

Вакцинация:

- Пациентам с ОЛЛ рекомендуется вакцинация против SARS-CoV-2 (ослабленные вакцины), хотя у них может не развиться эффективный иммунный ответ. Ожидаются результаты исследований.

Ссылки:

1. COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions (Version 2.1; last updated January 22, 2021). Input from Wendy Stock, MD; Anand A. Patel, MD; Kristen O'Dwyer, MD; Renato Bassan, MD; Xianfeng Zhou, MD; Xiaojun Huang, MD, PhD; Mark Litzow, MD; Elias Jabbour; Dan DeAngelo, MD, PhD; Selina Luger, MD, FRCPC; Nicola Gokbuget, MD; Richard Larson, MD; and Jacob Rowe, MB, BS. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-all>

Острый миелоидный лейкоз

Общее лечение пациентов с впервые диагностированным ОМЛ не должно меняться по сути во время пандемии COVID-19 за исключением некоторых изменений.

Всем пациентам рекомендуется тестирование на COVID-19 до начала каждого курса терапии, включая индукционный и перед любой госпитализацией и/или процедурой, независимо от наличия симптомов. Рекомендовано выполнение МСКТ органов грудной клетки до начала индукции и консолидации (если она показана).

Рассмотреть возможность отсрочки начала лечения, для пациентов, у которых положительный результат теста на COVID-19 до получения ПЦР-негативного теста.

Индукция I ремиссии:

- Всем пациентам при верификации диагноза должно быть выполнено генетическое и молекулярное исследование

для определения группы риска, возможности использования таргетной терапии и показаний к аллоТГСК.

- Пациентам, которым по соматическому статусу может проводиться химиотерапия стандартной интенсивности следует рассматривать возможность проведения интенсивная индукционная химиотерапия в режиме «7+3». При ОМЛ с мутацией FLT3-ITD мидостаурин может быть добавлен в режимы индукции и консолидации.
- Пациентам группы высокого генетического риска возможно рассмотреть вариант неинтенсивного режима индукционной терапии (например, гипометилирующие агенты + венетоклакс).
- В ряде случаев, если невозможно провести интенсивную индукцию из-за ограниченных ресурсов из-за высокой локальной заболеваемости COVID-19 и свести к минимуму период осложнений и нахождения в стационаре можно использовать режимы низкой интенсивности (например, гипометилирующие агенты + венетоклакс), особенно у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующей патологией. Амбулаторная индукционная терапия возможна, однако безопасность такой помощи для пациентов ОМЛ с развитием нейтропении неизвестна.
- При дебюте ОМЛ, протекающего с гиперлейкоцитозом, и верификации COVID-19 показано начало терапии гидроксикарбамидом (при необходимости лейкоцитаферезы) до снижения лейкоцитов менее 30 тыс. Если состояние пациента может быть оценено как стабильное и нет показаний к срочному началу ХТ (7+3), то начало курса может быть отсрочено до получения ПЦР-негативного статуса, и в такой ситуации пациенту может проводиться только заместительная гемокомпонентная терапия и другая сопроводительная терапия.
- Профилактика противомикробными препаратами во время пандемии COVID-19 проводится по общепринятым протоколам разработанным для пациентов с ОМЛ.

Консолидирующая терапия:

- Консолидирующая терапия высокими дозами цитарабина должна по-прежнему использоваться у пациентов в полной ремиссии. Однако, следует рассмотреть возможность уменьшения числа циклов до 2–3 вместо 4 и/или снижения дозы цитарабина до $1,5 \text{ г/м}^2$ вместо 3 г/м^2 . У пациентов с отрицательной минимальной резидуальной болезнью после двух циклов химиотерапии возможно сокращение количества курсов консолидации до 2–3. В этом случае МОБ следует очень тщательно контролировать и рассмотреть варианты поддерживающей терапии
- Рекомендовано выполнение оценки резидуального лейкоэмического клона после курса индукции и консолидации у пациентов низкой и промежуточной групп риска (ELN2017) для оценки необходимости выполнения аллогенной трансплантации костного мозга на данном этапе лечения.
- Пациентам в полной ремиссии, имеющим показания к выполнению аллоТКМ, возможно рассмотреть использование комбинации гипометилирующих препаратов и вентоклакса если пациенты не могут пройти интенсивные курсы консолидации в соответствии с планом или в качестве «bridge» – терапии перед аллоТГСК.
- У пациентов, кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки. Пациенту перед алло-ТГСК может потребоваться проведение дополнительного цикла консолидации в связи с организационными, логистическими особенностями проведения трансплантации в пандемию COVID-19.

- Рекомендуем проводить тестирование на COVID-19 до начала консолидации, проверять всех пациентов перед любой госпитализацией и/или процедурой, даже при отсутствии симптомов. В условиях фебрильной нейтропении или с изменениями на рентгенограмме грудной клетки – тестирование на COVID-19 необходимо провести дважды с интервалом не менее 12 часов, чтобы исключить инфекцию.
- Для пациентов в возрасте >60 лет поддерживающая терапия азацитидином в дозе 50 мг/м² ежедневно в течение 5 дней каждые 4–6 недель является приемлемой стратегией поддерживающей терапии
- Учитывая возможную задержку выполнения аллотГСК как от родственного, так и от неродственного донора во время пандемии COVID-19, следует рассмотреть возможность поддерживающей терапии азацитидином ± вентоклаксом после того, как пациенты завершили консолидирующую терапию в ожидании ТГСК, или в качестве альтернативного подхода после консолидации для сохранения ремиссии.

Рецидив/рефрактерность:

- В случае отсутствия клинических исследований рекомендуются стандартные схемы. По-прежнему рассматриваются интенсивные режимы спасения, но потенциальная выгода должна быть сопоставлена с рисками для пациентов, связанными с длительным пребыванием в стационаре.
- Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование для определения возможности использования таргетной терапии. Для пациентов с мутацией FLT3 рекомендовано рассмотреть возможность проведения терапии с использованием ингибиторов FLT3 (гилтеритиниб).

- У пациентов, кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки. Пациенту перед алло-ТГСК может потребоваться проведение дополнительного цикла консолидации в связи с организационными, логистическими особенностями проведения трансплантации в пандемию COVID-19.

Межлекарственные взаимодействия при лечении COVID-19:

- Следует рассмотреть лекарственные взаимодействия при терапии COVID-19, вызванные ингибированием CYP3 или потенциальным удлинением интервала QT, особенно при применении таких препаратов, как венетоклакс или гилтеритиниб.

Сопроводительная терапия:

- В условиях фебрильной нейтропении или изменений на рентгенограмме /МСКТ тестировать на COVID-19 необходимо дважды с интервалом не менее 12 часов, чтобы исключить инфекцию.
- Для пациентов без клинических симптомов анемии или тромбоцитопении рассмотреть возможность снижения порога уровня гемоглобина до 7 г/дл и порога уровня тромбоцитов до 10 000/мкл для переливания компонентов крови.
- Рекомендуются больным в ремиссии ОМЛ и при тяжелых септических осложнениях при нейтропении активно использовать Г-КСФ для уменьшения продолжительности

нейтропении/риска фебрильной нейтропении. Предпочтение в период пандемии отдается пролонгированным формам (пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов)

- Пациентам с нейтропенией на фоне новой коронавирусной инфекции введение Г-КСФ не рекомендуется из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.
- Рассмотреть возможность применения антифибринолитиков пациентам, нуждающимся в частом переливании тромбоцитов и/или пациентам с рефрактерностью к переливанию тромбоцитов.

Вакцинация:

- Пациентам с ОМЛ рекомендуется вакцинация против SARS-CoV-2 (ослабленные вакцины). Ожидаются результаты исследований.

Острый промиелоцитарный лейкоз:

- Пациенты с ОПЛ низкого риска должны получать препараты полностью трансретиноевой кислоты (АТРА) и триоксида мышьяка (АТО) в соответствии со стандартным лечением. При развитии COVID-19, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, рассмотреть возможность отсрочки начала терапии АТО.
- Пациенты с ОПЛ высокого риска (гиперлейкоцитоз) должны получать циторедукцию (идарубицин, или при неэффективности добавление цитарабина) в дополнение к АТРА и АТО в соответствии со стандартным лечением и с обязательной профилактикой развития дифференцировочного синдрома дексаметазоном.

Вакцинация:

- Вакцинация рекомендуется для пациентов с ОПЛ (ослабленные вакцины). Ожидаются результаты исследований.

Ссылки:

1. COVID-19 and Acute Myeloid Leukemia: Frequently Asked Questions (Version 1.5; last updated January 22, 2021) Input from Martin Tallman, MD; Christoph Rollig, MD, MSc; Patrizia Zappasodi, PhD; Gary Schiller, MD; Gabriel Mannis, MD; Rebecca Olin, MD; Selina Luger, MD, FRCPC; and Mary-Elizabeth Percival, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute-myeloid-leukemia>
2. AML Working Party COVID-19 recommendations
3. Paul S. et al. Treating leukemia in the time of COVID-19 // Acta Haematologica. – 2021. – Т. 144. – №. 2. – С. 132–145.
4. Brissot E. et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // Bone marrow transplantation. – 2021. – Т. 56. – №. 3. – С. 532–535.
5. Jain A, Dong N, Ball S, et al. Responses to SARS-CoV-2 vaccines in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Presented at: 2021 ASH Annual Meeting and Exposition; December 11–14, 2021; Atlanta, GA. Abstract 217

Хронический миелолейкоз

Имеющиеся данные указывают на то, что восприимчивость к COVID-19 и течение COVID-19 у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) сравнимы с общепопуляционными [1–3].

Терапия ингибиторами тирозинкиназ:

- Подход к лечению ХМЛ не изменился, нет данных о негативном влиянии ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) на течение COVID-19.
- Следует продолжать мониторинг миелосупрессии (наиболее возможной в течение первых недель терапии) с регулярным выполнением общего анализа крови.

- Побочные эффекты со стороны легких, связанные с некоторыми ИТК, такие как плевральный выпот и легочная артериальная гипертензия, чаще всего наблюдаемые при применении дазатиниба, могут осложнять течение инфекции SARS-CoV-2.

Фаза акселерации и бластный криз:

- Пациенты с ХМЛ в фазе акселерации, с оптимальным ответом на терапию ИТК, могут продолжать лечение.
- При бластном кризе можно использовать ИТК отдельно или в комбинации с другими агентами, при этом необходимо учитывать возраст и сопутствующие заболевания.
- Аллогенная трансплантация стволовых клеток возможна при наличии соответствующих условий и благополучной эпидемиологической обстановке. Тщательная оценка риска/пользы и целей терапии, по-прежнему, имеют решающее значение для принятия решений, планирования и реализации наиболее подходящей тактики для каждого пациента, включая трансплантацию.
- У пациентов кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Лечение пациентов с COVID-19:

- При подтвержденном SARS-CoV-2 без тяжелого течения прерывание лечения ИТК не требуется.
- В случаях тяжелого COVID-19 прерывание приема ИТК должно обсуждаться в каждом конкретном случае. Па-

циенты с сердечной и легочной токсичностью, вызванной ИТК, у которых развивается инфекция SARS-CoV-2, должны прекратить терапию до тех пор, пока инфекция и побочные явления не будут устранены.

Межлекарственные взаимодействия при лечении COVID-19:

- При назначении ряда препаратов следует обратить внимание на необходимость усиления мониторинга ЭКГ и электролитного баланса (особенно K⁺ и Mg⁺), особенно при продолжающейся терапии ИТК, связанной с возможным удлинением интервала QT (например, нилотиниб или дазатиниб).
- Для ремдесивира нет никаких известных лекарственных взаимодействий или эффектов метаболизма при одновременном назначении с ИТК.

Вакцинация:

- На сегодняшний день имеющиеся данные указывают на хороший ответ (как гуморальный, так и клеточный) на вакцинацию против SARS-CoV-2 у пациентов с ХМЛ, включая мРНК вакцины [4] и векторную вакцину «Гам-КОВИД-Вак» [5].
- Пациентам с ХМЛ рекомендуется вакцинация против COVID-19 доступными и зарегистрированными к применению вакцинами. Решения относительно сроков вакцинации должны приниматься с учетом эпидемиологической обстановки и рекомендаций органов здравоохранения.
- Пациентам с ХМЛ следует проводить «бустерную» вакцинацию (например, введение третьей дозы вакцины), когда есть такая возможность, в соответствии с рекомендациями органов здравоохранения [6].

Ссылки:

1. Bas_c1 S, Ata N, Altuntas_F, Yi_genoglu TN, Dal MS, Korkmaz S, et al. Outcome of COVID-19 in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(7):1676–82.
2. Claudiani S, Rosadas C, McClure M, Khan M, Tedder RS, Innes AJ, et al. Prevalence of Sars-Cov-2 infection in patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2020;136:20.
3. Bonifacio M, Tiribelli M, Miggiano MC, Abruzzese E, Binotto G, Scaffidi L, et al. The serological prevalence of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic myeloid leukemia is similar to that in the general population. Cancer Med. 2021;10(18):6310–6.
4. Harrington P, Doores KJ, Radia D, O'Reilly A, Lam HPJ, Seow J, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2021;194(6):999–1006.
5. Chelysheva E., Petrova A., Shukhov O. et al. Humoral Immunity and Adverse Events after Vaccination Against COVID-19 By a Vector Based Vaccine Sputnik V in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Blood, ASH Annual Congres. 23 Nov. 2021, p 4599.
6. COVID-19 and CML: Frequently Asked Questions (Version 3.0; last updated September 28, 2021) Input from Michael Mauro, MD; Brian Druker, MD; Jerald Radich, MD; Jorge Cortes, MD; Tim H. Brümmendorf, MD; Giuseppe Saglio, MD, PhD; Timothy Hughes, MD, MBBS; and Delphine Rea, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-cml>

Миелопролиферативные Ph-негативные новообразования

- В настоящее время нет однозначных данных о том, что пациенты с миелопролиферативными Ph-негативными новообразованиями (МПН Ph-) более чувствительны к COVID-19. Несмотря на то, что в большинстве исследований не проводилась оценка тяжести инфекции и летальности у пациентов с МПН Ph-, эта категория относится к группе высокого риска. Считается, что пациенты с миелофиброзом промежуточной степени 2 или с высоким риском могут иметь более высокий риск неблагоприятных исходов, если они заразятся COVID-19.

- Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭ) на фоне COVID-19, а также уже имеющийся риск тромботических и/или геморрагических осложнений у пациентов МПН Ph-, данная категория больных в период пандемии требует более пристального внимания. Недавний анализ европейского ретроспективного исследования дал основания предполагать, что пациенты с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) имеют высокий риск тромботических осложнений и резкого снижения количества тромбоцитов при инфекции COVID-19, однако доказательной базы в настоящее время нет.
- Учитывая высокий риск тромбозов и возможность бессимптомного течения COVID-19 при МПН Ph-, для пациентов без подтвержденной COVID-19-инфекции, рекомендуется строгое соблюдение лечения, направленного на снижение риска развития тромбоза (гематокрит < 45% при истинной полицитемии (ИП), антиагрегантная терапия у всех пациентов с ИП и ЭТ, циторедукция с целью контроля показателей крови (гематокрит < 45%, лейкоциты < 10 × 10⁹/л, тромбоциты < 400 × 10⁹/л).
- У пациентов с МПН Ph-, с подтвержденной или предполагаемой инфекцией COVID-19, подход в отношении профилактики ТЭ должен строго соответствовать стандартам лечения пациентов с COVID-19. Все госпитализированные пациенты должны получать профилактические дозы низкомолекулярного гепарина/гепарина. С декабря 2020 года применение лечебных доз антикоагулянтов в полной дозе для пациентов с тяжелым течением считается необоснованным в связи с неэффективностью и потенциальными осложнениями. Диагноз ТЭЛА следует заподозрить в случае развития дыхательной недостаточности в сочетании с другими клиническими признаками: тромбозом глубоких вен, внезапным повышением уровня D-димера. Опубликованы данные, что случаи массивной и субмассивной ТЭЛА у пациентов с

МПН Ph- и COVID-19 успешно стабилизировались с помощью тромболизиса.

- Пациенты с МПН Ph-, получающие плановую антикоагулянтную терапию антагонистом витамина К или прямым пероральным антикоагулянтом, следует продолжать лечение или перейти на низкомолекулярный гепарин/гепарин в соответствии с взаимодействиями между лекарственными средствами. У пациентов с МПН Ph-, имеющих в анамнезе артериальный тромбоз до COVID-19 или недавнее коронарное вмешательство (в течение ≤ 3 месяцев), настоятельно рекомендуется продолжать прием антиагрегантов.
- У пациентов с МПН Ph-, риск кровотечений при применении антикоагулянтов выше, особенно при наличии кровотечений в анамнезе, гипертромбоцитоза или тромбоцитопении. Более выраженный риск кровотечений у пациентов с МПН Ph-, протекающими с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью. Эта категория пациентов в случае инфицирования COVID-19 должна находиться под наблюдением гематолога для своевременной коррекции тромботических и геморрагических осложнений.

Циторедуктивная терапия:

- В настоящее время нет данных, свидетельствующих о том, что неиммуносупрессивные препараты (гидроксимочевина, ИФНа, анагредид) повышают риск инфекции COVID-19 или тяжелого течения заболевания. В связи с этим, в случае заражения COVID-19, коррекция данных методов лечения не требуется, однако для снижения риска тромбоза необходим адекватный динамический контроль показателей крови.
- Наблюдение стабильных по состоянию пациентов может осуществляться удаленно(телемедицинские визиты, телефонное сообщение) с проведением анализов в лабораториях по месту жительства или на дому, если это возможно.

- Для пациентов, получающих гемозекфузии по поводу истинной полицитемии, допустимо уменьшение частоты гемозекфузий на короткий период при стабильных показателях гематокрита, рекомендуется увеличение потребления жидкости для снижения вязкости крови.

Ингибиторы JAK (руксолитиниб):

- Данные опыта работы с COVID-19 убедительно свидетельствует о том, что прекращение приема руксолитиниба у пациентов с МПН Ph- в условиях пандемии COVID-19 опасно и его,если это возможно, следует избегать. Резкое прекращение приема ингибиторов JAK (JAKi) у успешно контролируемых пациентов с МПН Ph- может привести к прогрессирующей спленомегалии, а в случае инфекции COVID-19, к цитокиновому шторму, что потенциально может ухудшить клиническое течение COVID-19.

В некоторых клинических исследованиях продемонстрированы положительные результаты использования руксолитиниба в качестве противовоспалительной/антицитокиновой терапии у пациентов с COVID-19, не страдающих МПН Ph-. Препарат применялся в качестве возможной терапии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Однако крупное рандомизированное исследование RUXCOVID не продемонстрировало пользы низких доз руксолитиниба в лечении тяжелой пневмонии COVID-19.

- При наличии абсолютных показаний для отмены терапии руксолитинибом, пациентам принимающим по 5 мг или более два раза в день, рекомендуется медленное постепенное снижение дозировки.
- У пациентов кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение о алло-ТГСК необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение

трансплантации, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Межлекарственные взаимодействия:

- У пациентов, которые получают лечение по поводу COVID-19 и принимают руксолитиниб, может быть рассмотрена модификация дозы руксолитиниба (в частности, в сторону снижения) при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром [Калетра®]). Однако, для снижения риска развития цитокинового шторма, необходимо избегать резкого прекращения приема руксолитиниба.
- Неиммуносупрессивная циторедуктивная терапия (гидроксимочевина, анагредид, интерферон) не нуждается в эмпирической коррекции у пациентов с COVID-19.

Вакцинация:

- Пациентам с МПН Ph-вакцинация против COVID-19 рекомендуется как можно раньше. В соответствии с опубликованными данными, даже при наличии в анамнезе тромботических событий, пациентам с МПН Ph- вакцинация не противопоказана. Однако надо иметь ввиду, что у пациентов с системным мастоцитозом и МПН Ph- , протекающих с эозинофилией, не исключены выраженные аллергические реакции, что требует особого контроля.
- Существует мнение, что у ряда пациентов, получающих ингибиторы JAK (руксолитиниб и др.), может быть более слабый антительный ответ на вакцину. В связи с этим, могут быть полезны «бустерные» дозы вакцины.

Ссылки:

1. COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms: Frequently Asked Questions (Version 6.1; last updated September 3, 2021) Input from Ruben Mesa, MD; Alberto Alvarez-Larran, MD; Claire Harrison, MD; Jean-Jacques

Kiladjian, MD, PhD; Alessandro Rambaldi, MD; Ayalew Tefferi, MD; Alessandro Vannucchi, MD; Srdan Verstovsek, MD; Valerio De Stefano, MD; and Tiziano Barbui, MD.<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms>

2. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, Iurlo A, et al. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):485–493. doi: 10.1038/s41375-020-01107-y.

3. Second Versus First Wave of COVID-19 in Patients with MPN. Barbui T, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, et al. Second Versus First Wave of COVID-19 in Patients with MPN. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 315. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146134>

4. Increased Risk of Thrombosis in Patients with Myeloproliferative Neoplasms Compared with the General Population Hospitalized with COVID-19. Leiva O, Campia U, Snyder J, Barns B, Rizzo S, et al. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 1508. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-151801>

5. Impact of COVID19 Pandemic on an International MPN Patient Population: Survey Results from 1560 MPN Patients. Palmer J M, Mead-Harvey C, Harrison C, Dueck A C, Eckert R. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 1–3. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-138953>

6. Antibody and T-Cell Responses to COVID-19 Vaccination in Myeloproliferative Neoplasm Patients. How J, Gallagher K M E, Liu Y, DeMato A, Katelin Katsis, Rebecca Larson, Mark B. Leick, Donna S. Neuberg, Marcela V. Maus, Gabriela Hobbs; *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 316. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145657>

Миелодиспластические синдромы

- Нет данных, указывающих на то, что пациенты с МДС более восприимчивы к COVID-19. Хотя в большинстве исследований не проводилась независимая оценка тяжести инфекции или смертности у пациентов с МДС, однако считается, что эта категория относится к группе высокого риска.
- Пациенты с МДС, перенесшие трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), имеют повышенный риск развития вирусной инфекции, который, вероятно, распространяется и на коронавирусы. Таким образом, можно предположить, что пациенты с МДС, осо-

бенно те, у кого в анализах крови выявляется лимфопения или которые перенесли алло-ТГСК в течение последнего года, имеют более высокую вероятность госпитализации при инфицировании COVID-19. Нейтропения, в свою очередь, может увеличить риск присоединения вторичной бактериальной инфекции.

- Пациентам с МДС необходимо соблюдать все меры неспецифической профилактики COVID-19 (соблюдение дистанции от 1,5 до 2 метров, соблюдение правил личной гигиены, использование средств индивидуальной защиты органов дыхания и т.д.), даже после вакцинации.

Начало терапии, выбор тактики лечения:

- Пациенты с МДС, для которых выбрана тактика «наблюдай и жди», должны воздержаться от профилактических посещений врача-гематолога до момента снижения заболеваемости COVID-19, при необходимости они могут быть проконсультированы очно или с помощью «телемедицины».
- Для пациентов с МДС из группы низкого риска (IPSS-R) основными целями терапии являются минимизация количества трансфузий компонентов крови и улучшение качества жизни. Для этих пациентов лечение, которое может поставить под угрозу иммунную систему, может быть отложено. Терапия, требующая частых посещений медицинских учреждений (например, взятие крови для мониторинга лабораторных исследований или посещение для инъекций), может быть отложена или запланирована с меньшими интервалами визитов в периоды высокой распространенности COVID-19 в регионе. Целесообразно рассмотреть возможность проведения лечения эритропоэзстимулирующими препаратами и луспатерцептом, эффект которых проявляется в виде снижения зависимости от трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, что приведет к снижению числа посещений в медицинские учреждения.

- Пациентов МДС с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы (МДС с del(5q) при проведении терапии леналидомидом можно сразу обеспечить препаратом на 2 курса (56 дней), вместо 1 (28 дней).
- Пациентам с впервые диагностированным МДС из группы высокого риска (IPSS-R >3,5) целесообразно начинать терапию гипометилирующими препаратами без коррекции дозы. Тем, кому уже проводится данная терапия, при ее хорошей переносимости и наличии клинического ответа, необходимо продолжить проводимое лечение, учитывая высокий риск развития рецидива после отмены. При наличии пероральных форм гипометилирующих агентов их назначение является предпочтительным (в Российской Федерации данная лекарственная форма не зарегистрирована).

Не известно, влияют ли гипометилирующие препараты на клиническое течение инфекции COVID-19; известно, что гипометилирующие агенты изменяют ответ клеток на воздействие интерферона 1 типа, что гипотетически может влиять на репликацию вируса или формирование клеточного ответа, однако, нет убедительных доказательств клинической значимости этого наблюдения. Более того, исследования, проведенные среди онкологических больных, продемонстрировали отсутствие повышенного риска развития побочных эффектов COVID-19 у лиц, получавших химиотерапию.

Для пациентов, у которых в результате терапии гипометилирующими агентами эффект не достигнут, клинические исследования могут быть единственным вариантом дальнейшего лечения.

- Пациенты с МДС группы высокого риска – кандидаты для проведения алло-ТГСК. У пациентов, кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий и прогрессирования заболевания в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение о алло-ТГСК необходимо принимать индивидуально, совместно с центром, где планируется проведение транс-

плантации, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Показания к переливанию компонентов крови:

- В настоящее время нет никаких доказательств передачи COVID-19 через компоненты крови.
- Если обеспеченность компонентами крови в периоды высокой заболеваемости инфекцией COVID-19 недостаточна, то необходимо попытаться увеличить интервалы между трансфузиями и снизить пороговые значения гемоглобина до 70 г/л или ниже, если самочувствие пациента и имеющаяся сопутствующая патология позволяют это сделать.
- Трансфузию тромбоконцентрата следует проводить при количестве тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ или при развитии геморрагического синдрома.
- Для ряда пациентов с глубокой цитопенией, которым проводятся регулярные трансфузии компонентов донорской крови или терапия гипометилирующим препаратом, невозможно изменить частоту посещений в связи с необходимостью регулярного мониторинга показателей крови. В таких случаях следует оптимизировать визиты для скрининга.

Фебрильная нейтропения:

- Пациенты с МДС и фебрильной нейтропенией подвержены высокому риску развития опасных для жизни инфекций. В кратчайшие сроки целесообразно оценить клиническую картину и при наличии показаний назначить антибиотики. Тестирование на COVID-19 должно проводиться при повышении температуры даже при отсутствии респираторных симптомов. Ацетаминофен (парацетамол)

может быть предпочтительнее ибупрофена для снижения температуры у пациентов с МДС, особенно при наличии тромбоцитопении или тромбоцитопатии.

Миелодиспластический синдром/ миелопролиферативное заболевание (МДС/МПЗ):

- У пациентов с МДС/МПЗ, в частности при хроническом миеломоноцитарном лейкозе (ХММЛ), возможно развитие лейкемоидной реакции и цитокинового шторма в присутствии инфекции, что может привести к гипоксемии, гемодинамической нестабильности и летальному исходу. Многие цитокины, высвобождаемые в процессе лейкемоидных реакций при МДС/МПЗ, идентичны цитокинам, выявленным у пациентов с тяжелой формой COVID-19. SARS-CoV-2 для проникновения в клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), в свою очередь ACE2 высоко экспрессируется на моноцитах и макрофагах, что обеспечивает их взаимодействие с клетками, экспрессирующими ACE2 в различных тканях. Для пациентов с МДС/МПЗ и лейкоцитозом целесообразно рассмотреть возможность циторедукции (например, гидроксимочевиной), однако такое решение должно быть взвешено с учетом возможного развития цитопении.
- У пациентов кандидатов для алло-ТГСК, с учетом риска неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации, решение необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемической обстановки.

Вакцинация:

- Пациентам с МДС рекомендуется вакцинация против SARS-CoV-2 (неживая вакцина). Не у всех пациентов развивается адекватный иммунный ответ, ждем данные о результатах вакцинирования в этой группе.

Ссылки:

1. COVID-19 and Myelodysplastic Syndromes: Frequently Asked Questions (Version 4.2; last updated May 17, 2021) Input from Mikkael A. Sekeres, MD; David P. Steensma, MD; Amy DeZern, MD; Gail Roboz, MD; Guillermo Garcia-Manero, MD; and Rami Komrokji, MD. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myelodysplastic-syndromes>

2. AAMDS

3. MDS foundation

Трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Политики и процедуры предотвращения инфицирования в центрах ТГСК

- Центры обязаны следовать рекомендациям, политикам и процедурам по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции, установленным властями (Правительство, Министерство здравоохранения, Роспотребнадзор).
- Требуется соблюдения рекомендуемых гигиенических процедур (мытьё и обработка рук), изоляция лиц, инфицированных SARS-CoV-2, и социальное дистанцирование, ношение масок, как для медицинского персонала, так и для пациентов. Пациенты после ТГСК должны продолжать использовать защитные меры даже после вакцинации.
- Персонал с любыми симптомами инфекции должен оставаться дома и следовать рекомендациям, политикам и

процедурам, установленным властями. Персонал центра должен быть вакцинирован. Персонал, работающий в отделении трансплантации / центре ТГСК, не должен работать с пациентами COVID-19. Рутинный скрининг бессимптомного медицинского персонала в настоящее время не рекомендуется, но указанный подход должен быть пересмотрен в зависимости от эпидемиологической ситуации.

- ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 являются обязательными для скрининга пациентов перед госпитализацией в отделение / центр ТГСК. Все пациенты, в том числе и без симптомов, должны быть обследованы, и адекватные условия для пациентов с симптомами, ожидающих результатов тестирования COVID-19, должно быть выделено предпочтительно отдельно от отделения трансплантации (обсервация), если это возможно.
- В период роста зарегистрированных случаев COVID-19, следует организовать регулярный скрининг персонала и пациентов, если это возможно, даже если персонал вакцинирован.
- Рекомендовано создание стандартных операционных процедур (СОП) на основе рекомендаций, политик и процедур, установленным властями, с учетом локальных особенностей отделений и центров ТГСК. Следует обеспечить доступность средств индивидуальной защиты и обучение персонала.
- Рекомендуется использование технических решений в оптимизации функционирования систем вентиляции в трансплантационных центрах, предусмотрев возможность регулировки/переключения системы подачи воздуха путем изменения положительного давления на отрицательное в помещениях центра.

Амбулаторные визиты и посетители центров ТГСК

- Амбулаторные посещения пациентов после ТГСК / CAR-T или кандидатов на ТГСК / CAR-T должны быть минимизированы или отложены, либо заменены телемедицинскими консультациями, если это будет сочтено целесообразным и осуществимым в каждом конкретном случае. В случае амбулаторного посещения центров ТГСК требуется соблюдения рекомендуемых гигиенических процедур, социальное дистанцирование, ношение масок, даже если пациент вакцинирован.
- Пациенты, которым планируется проведения ТГСК или CAR-T, должны постараться свести к минимуму риски заражения, путем изоляции дома за 14 дней до начала режима кондиционирования. Ненужные посещения клиники следует избегать.
- Пациентам после ТГСК и CAR-T следует воздерживаться от поездок, и если поездка считается абсолютно необходимой, рекомендуется, если это возможно, путешествовать на личном автомобиле, а не на общественном транспорте, включая поезд, автобус или самолет.
- Посещение родственников и ухаживающих следует сократить, даже если они были вакцинированы. Допуск родственников и ухаживающих в отделение ТГСК возможен в исключительных случаях только после скрининга ПЦР-тест на SARS-CoV-2, например, родители пациентов при ТГСК у детей.
- В случае необходимости сопровождения пациента во время визитов в трансплантационный центр рекомендуется ограничить количество сопровождающих до одного, чтобы снизить риск заражения или распространения инфекции.
- Необходимо минимизировать время пребывания в зоне ожидания за счет тщательного планирования визита, не рекомендуя пациентам приходить раньше назначенного времени.

Кандидаты на ТГСК и CAR-T

- Ограничение на проведение ТГСК и CAR-T для некоторых категорий пациентов в период пандемии COVID-19 связано с нагрузкой на здравоохранение и дефицит обученного персонала, коек, отделений интенсивной терапии. Невозможно дать четкие указания относительно того, какие пациенты и какие виды ТГСК / CAR-T следует откладывать, поскольку ситуация в разных центрах трансплантации сильно различается. Известно, что пациенты могут пострадать, если необходимая трансплантация, CAR-T или другие процедуры лечения будут отсрочены из-за COVID-19.
- В случае функционирования центра / отделения ТГСК в пандемию COVID-19 не следует откладывать проведение ТГСК пациенту. Необходимо связаться с ТГСК центром и принять совместное решение о сроках проведения трансплантации или CAR-T с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в ТГСК центре и эпидемической обстановки.
- Все пациенты должны быть проверены на SARS-CoV-2, и результаты теста должны быть отрицательными до начала кондиционирования независимо от наличия/отсутствия симптомов со стороны верхних дыхательных путей.
- В случае диагностики COVID-19 непосредственно перед проведением ТГСК или CAR-T процедуру трансплантации следует отложить из-за риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения.
- Оценка срока, на который рекомендуется отложить процедуру трансплантации или CAR-T необходимо проводить индивидуально с полной информацией, предоставленной пациенту о рисках осложнений трансплантации по сравнению с риском прогрессирования основного заболевания. Решение должно приниматься с учетом риска для пациента, связанного, с одной стороны, с задержкой процедуры, а с другой другие действия кондиционирования и риска осложнений, связанных с COVID-19, особенно ле-

гочных, а также риска нозокомиального распространения COVID-19 в отделении / центре ТГСК.

- У пациентов с заболеваниями высокого риска (острые лейкозы, апластическая анемия, МДС, первичные иммунодефициты) высокого риска высоким риском развития рецидива ТГСК следует отложить до тех пор, пока у пациента не исчезнут симптомы и не будут взяты два отрицательных ПЦР-тест на SARS-CoV-2 с интервалом не менее 24 часов. Также важно учитывать тяжесть течения COVID-19. У пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени целесообразно дать достаточно времени, чтобы функция легких и общая работоспособность вернулись к значениям до COVID-19 или, по крайней мере, улучшились по сравнению с ситуацией во время болезни COVID-19.
- У пациентов с низким риском развития рецидива, с бессимптомным или легким течением COVID-19, отсрочка на 14 дней после первой отрицательной ПЦР является минимальной, и рекомендуется повторный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 до начала кондиционирования, в то время как пациентам с COVID-19 средней и тяжелой степени рекомендуется отложить трансплантацию как минимум на три месяца.
- В случае тесного контакта с человеком, у которого диагностирован COVID-19, любые процедуры, связанные с трансплантацией (сбор стволовых клеток, костного мозга и кондиционирование) не должны проводиться в течение как минимум 14 дней с момента последнего контакта. Пациент должен находиться под пристальным наблюдением на наличие симптомов COVID-19 с подтвержденным отрицательным результатом ПЦР до проведения любой процедуры трансплантации.
- Для мобилизации стволовых клеток у пациентов, имеющих показания к проведению аутологичной ТГСК целесообразно использовать режимы мобилизации гранулоцитарно-колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и

плериксафором (при необходимости) без сочетания с химиопрепаратами, чтобы свести к минимуму время пребывания в стационаре.

Вариант изложения ряда тезисов или дополнения к существующим:

При планировании ТГСК необходимо учитывать:

- соотношение рисков, связанных с рецидивом/ прогрессией заболевания и тяжелым течением COVID-19.
- нагрузку на трансплантационный центр, ограниченные ресурсы (рабочие силы, помещения, интенсивная терапия, оборудование).
- необходимость принятия решений мультидисциплинарной командой специалистов, решение должно быть детально обосновано, доведено до пациентов, членов их семей и лиц, осуществляющих уход в доступной форме, все решения должны быть тщательно задокументированы.
- в связи с высоким риском возникновения дефицита в донорской крови в период пандемии, при планировании трансплантаций настоятельно рекомендуется координировать свои действия с учреждениями службы крови, чтобы обеспечить достаточный запас компонентов донорской крови и предотвратить их нехватку.

Приоритет	Соотношение риск польза
1	Срочная аллоТГСК, когда отсрочка проведения приведет к риску рецидива или прогрессирования заболевания или смертности (например острый лейкоз во второй или последующих ремиссиях)
2	Высокоагрессивные лимфомы или другие неотложные случаи, требующие аутоТГСК например ДВККЛ или ЛХ
3	Незлокачественные заболевания (например гемоглобинопатии) или заболевания низкого риска
4	Пациенты, имеющие показания к аллоТГСК, но имеющие низкую прогнозируемую выживаемость (например 20–30 % в течение 5 лет)
5	АутоТГСК при множественной миеломе, лимфопролиферативных заболеваниях низкого риска

Доноры

- Доступ к донору стволовых клеток может быть ограничен либо из-за инфицирования донора SARS-CoV-2, либо из-за логистических причин и перегруженной системы здравоохранения в коллешн-центрах (сбора гемопоэтических клеток для трансплантации у доноров) разных стран, либо из-за ограничений на международные поездки с пересечением границ.
- Поэтому на ранней стадии пандемии настоятельно рекомендовалось обеспечить доступ к трансплантату стволовых клеток путем замораживания продукта перед началом кондиционирования. Однако, эта политика была поставлена под сомнение, поскольку было также несколько сообщений о криоконсервированных трансплантатах, которые никогда не вводились по разным причинам, связанным с донором или реципиентом.
- Если есть опасения, что донор подвергается высокому риску COVID-19, рекомендуется предварительно спланированная криоконсервацию, поскольку это позволит воздержаться от кондиционирования пациента пока успешный сбор и доставка трансплантата не будут подтверждены. Стволовые клетки донора также можно заморозить в месте сбора, если существует вероятность значительной задержки при транспортировке. Криоконсервировать костный мозг сложнее, поэтому переход на стволовые клетки периферической крови в качестве источника трансплантата рекомендуется, если нет строгих показаний к трансплантации костного мозга у реципиента.
- Каждый центр должен решать вопрос обеспечения реципиента донорским трансплантатом в индивидуальном порядке и совместно с коллешн-центром, с учетом эпидемической обстановки, логистических ограничений, и где находится центр и предполагаемый коллешн-центр. В ситуациях высокого риска проблем со сбором и тран-

спортивной трансплантата, рекомендуется иметь альтернативного резервного донора, например, гаплоидентичного.

- В случае использования родственного донора для ТГСК (полностью совместимого, гаплоидентичного), рекомендуется, чтобы доноры были проверены на COVID-19 до начала процедуры мобилизации.
- При диагностике COVID-19 у донора, этот донор должен быть исключен из донорства. Сбор следует отложить как минимум на 14 дней после выздоровления. Если потребность пациента в трансплантации является срочной, донор полностью здоров и нет подходящих альтернативных доноров, донация может быть рассмотрена, при условии тщательной оценки рисков. Оценка риска должна основываться на дате полного выздоровления, продолжительности и тяжести течения COVID-19, а также результатах тестирования после выздоровления. Решение в такой ситуации нужно принимать индивидуально.
- В случае контакта донора с человеком, у которого диагностирован SARS-CoV-2, донация должна быть отложена как минимум на 14 дней после последнего контакта. Донор должен находиться под пристальным наблюдением на наличие COVID-19. Если пациент нуждается в трансплантации срочно, донор полностью здоров, тест на SARS-CoV-2 отрицательный и нет подходящих альтернативных доноров, можно рассмотреть возможность более ранней донации при условии тщательной оценки риска.
- WMDA (Всемирная ассоциация доноров костного мозга) разработала рекомендации в отношении неродственных доноров. Более подробную информацию о рекомендациях по работе с донорами во время пандемии COVID-19 можно найти на их веб-сайте, доступ к функциям и рекомендациям отдельных реестров можно получить по адресу: <https://share.wmda.info/display/LP/COVID-19+-+Impact+on+Registry+Operations>

Особенности наблюдения в посттрансплантационном периоде, диагностики COVID-19 после ТГСК и CAR T-терапии

- Процедуры диагностики COVID-19 должны соответствовать национальным стандартным рекомендациям, однако ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки может быть ложноотрицательным и его необходимо повторить, если имеется подозрение на COVID-19. В случае поражения легких и необходимости проведения фибробронхоскопии (ФБС) с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) рекомендовано проведение ПЦР-теста на SARS-CoV-2, это исследование может быть более информативным. Следует отметить что ФБС не следует использовать как рутинную процедуру для диагностики COVID-19. Также важно проводить тесты на другие респираторные вирусные патогены, включая грипп и респираторно-синцитиальный вирус человека, предпочтительно с использованием мультиплексной ПЦР. Рекомендуется секвенирование мутировавших вариантов SARS-CoV-2 если это возможно.
- В случае развития симптомов у пациента после ТГСК / CAR-T, обязательно выполнение ПЦР-теста на SARS-CoV-2, вне зависимости от того, вакцинирован ли пациент, или пациент перенес COVID-19, есть ли у пациента антитела к SARS-CoV-2, так как накопленные на сегодняшний день данные показывают, что пациенты после ТГСК / CAR-T могут выделять вирус в течение более длительного периода, чем общая популяция, возможна длительная персистенция и реактивация SARS-CoV-2. На сегодняшний день нет ясных рекомендаций целесообразности мониторинга ПЦР-теста на SARS-CoV-2 у бессимптомных пациентов после ТГСК / CAR-T.
- необходимо рекомендовать пациентам, перенесшим трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, следовать

правительственным и региональным рекомендациям по защите людей, которые с медицинской точки зрения считаются крайне уязвимыми к COVID-19:

- если им была проведена аутологичная ТГСК в течение последнего года;
- если они перенесли аллогенную ТГСК в течение последних двух лет, получают постоянную иммуносупрессивную терапию или имеют хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), или есть признаки вторичного продолжающегося иммунодефицита;

Важно отметить, что результаты теста на SARS-CoV-2 могут быть ложноотрицательными, поэтому их необходимо повторить через 24 часа, если есть серьезные подозрения на COVID-19, например, в случае пневмонии или тяжелых дыхательных расстройств. Также важно проводить тесты на другие респираторные вирусные патогены, включая грипп и РСВ, предпочтительно с помощью мультиплексной ПЦР.

Все пациенты с положительным тестом на SARS-CoV-2 в образце из верхних дыхательных путей должны пройти визуализацию органов грудной клетки, предпочтительно с помощью КТ, и оценить степень оксигенации крови.

Рутинный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) не рекомендуется, если у пациента положительный результат теста на SARS-CoV-2, учитывая риск передачи среди медицинских работников, за исключением случаев подозрения на ко-инфекцию.

Рекомендации по поддерживающей терапии:

- необходимо рассмотреть возможность воздержания от инфузий, которые используются для профилактических целей (например, внутривенного введения иммуноглобулина, бисфосфонаты и т.д.) для минимизации воздействия на пациентов и лиц, осуществляющих уход, в медицинских учреждениях, альтернативным использованием пероральных препаратов.

- рассмотреть более низкие пороги для заместительной терапии компонентами крови у пациентов, для которых это будет сочтено безопасным, чтобы уменьшить количество посещений клиники и сохранить ограниченный запас компонентов крови.
- оптимизировать процедуры ухода за ЦВК, полностью имплантируемыми системами .

Вакцинация реципиентов ТГСК, кандидатов CAR T-терапии и доноров:

Если реципиент ГСК вакцинирован против COVID-19 до ТГСК или CAR T-терапии, указанные процедуры, с высокой долей вероятности, уничтожат иммунную память, как и в случае использовании других вакцин. Поэтому любую предшествующую вакцинацию против COVID-19 следует рассматривать с позиции необходимости повторной вакцинации после ТГСК или CAR T-терапии, как если бы они никогда не получали вакцину против COVID-19.

- Пациентам после ТГСК / CAR-T рекомендована вакцинация против SAR-CoV-2. Рекомендована любая вакцина, при условии, что она не является живой аттенуированной или содержит реплицирующиеся вирусные векторы. Популяция пациентов после ТГСК / CAR-T входит в число тех, у кого самое высокое соотношение польза/риск вакцинации.
- Вакцинацию следует проводить через 3–6 месяцев после ТГСК / CAR-T, в зависимости от эпидемической ситуации.
- Вакцинация против COVID-19 должна иметь приоритет над программой регулярных прививок у пациентов после ТГСК / CAR-T. Продление интервала между дозами вакцины не рекомендуется для пациентов после ТГСК / CAR-T.
- Вакцинацию против COVID-19 пациентов после ТГСК / CAR-T, получивших плазму реконвалесcentов или моно-

клональные антитела против SARS-CoV-2, рекомендуется отложить как минимум на 90 дней.

- Существует риск ухудшения/возникновения РТПХ после аллогенной ТГСК после вакцинации, поэтому его необходимо учитывать при принятии решения о времени проведения вакцинации.
- Разумные критерии для отсрочки вакцинации против COVID-19, основанные на текущих знаниях, следующие: тяжелая, неконтролируемая острая РТПХ III–IV степени; Реципиенты, которые получали анти-CD20-антитела, такие как ритуксимаб, в течение последних шести месяцев или другую терапию, истощающую В-клетки, такую как обинутузумаб, инотузумаб, блинатумомаб; Пациенты после CAR-T терапии с В-клеточной аплазией ранее чем через шесть месяцев после лечения; Пациенты после терапии анти timoцитарным глобулином (АТГ) или алемтузумабом; Дети младше 16 лет, поскольку ни в одном из исследований нет информации о вакцинации этой группы.
- После вакцинации пациенты должны продолжать соблюдать общие профилактические меры (ношение средств индивидуальной защиты, социальное дистанцирование).
- Следует вакцинировать взрослых, проживающих совместно с пациентами после ТГСК / CAR-T.
- Вакцинация для доноров не отличается от национальных рекомендаций в общей популяции, однако следует подождать несколько дней (3–7) после вакцинации, прежде чем начинать мобилизации стволовых клеток, чтобы избежать совместной токсичности или перед донацией. Донорство трансплантата не должно откладываться из-за вакцинации донора в случае срочных показаний к трансплантации. В случае, если у донора для вакцинации против COVID-19 была использована вакцина, содержащая живой аттенуированный вирус или, содержит реплицирующиеся вирусные векторы, то донация должна быть отложена на четыре недели после вакцинации.

- Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) была зарегистрирована как редкое осложнение после всех типов вакцины против COVID-19, что побудило ряд стран рекомендовать 14-дневный период между вакцинацией и мобилизацией ГСК. После вакцинации векторными вакцинами оптимальный интервал между вакцинацией 29–42 дня

Вакцинация против COVID-19 после донорства ГСК

Вакцина от COVID-19 не должна вводиться до тех пор, пока донор полностью не восстановился после донорства ГСК или лимфоцитов. Вакцины с вирусными векторами теоретически могут иметь больший риск тромботической тромбоцитопенической пурпуры после G-CSF в течение неизвестного периода времени, и там, где это возможно, было бы разумно использовать альтернативную вакцину, которая не использует вирусный вектор после донорства ГСК.

- Медицинские работники клиник ТГСК должны быть вакцинированы для защиты пациентов.

Подробнее о вакцинации у пациентов после ТГСК и CAR T-терапии см. соответствующий раздел рекомендаций.

Ссылки:

1. CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: EBMT RECOMMENDATIONS VERSION 16 – May 27, 2021. Prepared by: Per Ljungman, Malgorzata Mikulska, Jan Styczynski, Rafael de la Camara. Approved by: Nicolaus Kröger, John Snowden, Harry Dolstra, Andreu Gusi. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-06/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.%2016.03.pdf>

2. EBMT RECOMMENDATIONS COVID-19 vaccines. Version 6.0, May 27, 2022. Prepared by: Per Ljungman, Simone Cesaro, Catherine Cordonnier, Malgorzata Mikulska, Jan Styczynski, Rafael de la Camara. Approved by: Nicolaus Kröger, John Snowden, Harry Dolstra, Andreu Gusi. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.02%20-%202021-05-28.pdf>

3. COVID-19 and Hematopoietic Cell Transplantation: Frequently Asked Questions (Version 1.2; last updated January 13, 2021) Input from Mar-

co Mielcarek, MD; Helene Schoemans, MD; Sergio Giralt, MD; and Helen Elisabeth Heslop, MD, DSc. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hct>

4. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia*. 2021 Oct;35(10):2885–2894. doi: 10.1038/s41375-021-01302-5.

5. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al; EPICOVIDEHA working group. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021 Oct 14;14(1):168. doi: 10.1186/s13045-021-01177-0.

6. Siniaev A.A., Popova M.O., Rogacheva Y.A. et al. Journey of a hematopoietic stem cell transplantation center through COVID-19 pandemic: one-year experience. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. Vol. 10, No. 3–4, 2021. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-4-30-37.

7. Shah N, Dahi PB, Ponce DM, et al. Hematopoietic Cell Transplantation is Feasible in Patients with Prior COVID-19 Infection. *Transplant Cell Ther*. 2021 Oct 11:S2666-6367(21)01296-3. doi: 10.1016/j.jtct.2021.10.004.

8. Via VD, von Rotz M, Bättig V, et al. Possible Reactivation of SARS-CoV-2 in a Patient with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2021;1–5. doi:10.1007/s42399-021-01020-0.

9. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol*. 2020;190:e279-e282.

10. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and increasing viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity. Preprint. medRxiv. 2021;2021.02.27.21252099. doi:10.1101/2021.02.27.21252099.

11. Ram R, Hagin D, Kikozashvili N, et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy-A Single-Center Prospective Cohort Study. *Transplant Cell Ther*. 2021 Sep;27(9):788–794. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.024.

12. Sharat Damodar, Vivek S Radhakrishnan, Joseph John M, Pankaj Malhotra, Reetu Jain, Sameer Melinkeri, Jose Easow, Alok Srivastava, on behalf of the Indian Society for Blood and Marrow Transplantation (ISBMT) HSCT Guidelines for Transplant Practices During the COVID-19 Pandemic in India [ISBMT DOCUMENT Version 1.0] August 25, 2020 DOI: <https://doi.org/10.31547/bct-2020-003>.

Глава 3

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия COVID-19 создала беспрецедентную проблему для систем здравоохранения во всём мире (1,2). По первым проанализированным международным данным показано, что онкологические пациенты имеют в два раза выше риск заражения COVID-19 по сравнению с общей популяцией, а также имеют повышенный риск тяжелого течения заболевания (примерно 39% пациентов). Многие национальные профессиональные сообщества, которые уже столкнулись с данной проблемой, опубликовали рекомендации по оказанию онкологической помощи в условиях эпидемии. Лучевая терапия (ЛТ) необходима во многих клинических ситуациях у больных злокачественными опухолями и должна быть проведена при наличии показаний даже в эти трудные времена. По мере эскалации глобальной пандемии COVID-19 в радиотерапевтических отделениях онкологических клиник необходимо разработать алгоритм действий для продолжения лечения больных, нуждающихся в лучевой терапии. Непредвиденные изменения в работе радиотерапевтических отделений – уменьшение времени работы отделений в связи с проведением регулярной санитарной дезинфицирующей обработки, ограничения в ресурсах оборудования, в числе сотрудников – могут привести к уменьшению количества пациентов, получающих лучевое лечение.

Методические рекомендации Международной группы радиационной онкологии лимфом (ILROG – International Lymphoma Radiation Oncology Group) являются стандартом по современной ЛТ в лечении лимфопролиферативных заболеваний (3-13). 21 апреля 2020 г. целевая группа ILROG выпустила «Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies During the

COVID-19 Pandemic» – «Чрезвычайное руководство по лучевой терапии гематологических злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19». Авторами данного руководства являются признанные лидеры радиационной онкологии лимфом – Joachim Yahalom, Umberto Ricardi, N. George Mikhaeel, Lena Specht из клиник США, Италии, Великобритании, Дании.

В данном руководстве опубликованы альтернативные схемы лучевой терапии, при этом акцент сделан на клинической эффективности предлагаемых режимов (с увеличением дозы облучения за фракцию при одновременном снижении числа дней лечения) и безопасности их применения. В руководстве также рассматриваются варианты возможного отказа от проведения лучевой терапии или её отсрочки у больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Целевая группа ILROG подчёркивает, что во время чрезвычайных ситуаций существует 3 потенциальных стратегии в планировании лучевой терапии больным: отмена ЛТ, перенос сроков начала ЛТ и сокращение длительности ЛТ. Длительное лучевое лечение в течение нескольких недель повышает риск инфицирования пациента COVID-19, что может привести к перерыву в лечении и негативно сказаться на его результатах. При планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гипофракционированием, если данная методика не ухудшает результаты лечения.

Во время пандемии целесообразно использовать простые методики лучевого лечения для сокращения сроков предлучевой подготовки и самого курса лечения больных.

Существуют также клинические ситуации, когда ЛТ может быть использована в качестве переходной меры, приводящей к быстрому и эффективному контролю опухоли, задерживает необходимость инициирования системной терапии. Клиницисты должны тщательно оценивать факторы заболевания (показания к лучевой терапии, ожидаемая польза и естественный анамнез заболевания) и индивидуальный риск развития инфекции (возраст, сопутствующие заболевания и ожидаемая летальность), чтобы принять реше-

ние о наиболее подходящем действии у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями.

По мнению экспертов **можно отказаться от проведения лучевой терапии** в ситуациях, когда риск тяжелых прогнозируемых осложнений при возможном инфицировании COVID-19 перевешивает пользу от ЛТ (возраст больных ≥ 60 лет и / или наличие серьезных сопутствующих заболеваний). Это возможно в следующих ситуациях (14,15):

- Лучевая терапия с паллиативной целью может быть рекомендована только в том случае, если ранее у больного были использованы другие методы контроля симптомов заболевания.
- Локализованные лимфомы низкой степени злокачественности после их полного удаления (например, фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, кожная В-клеточная лимфома) (13)
- Лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием после полного удаления (16)
- Лучевая терапия с консолидирующей целью у больных с ДВККЛ или с агрессивной неходжкинской лимфомой после завершения полного курса полихимиотерапии (ПХТ) с достижением полной ремиссии. Но необходимо помнить о том, что не всегда стоит стремиться к увеличению числа курсов ПХТ для достижения полной ремиссии опухоли, т.к. это может привести к длительной иммуносупрессии, что является не лучшим исходом во время пандемии.
- Важно обсуждение тактики лечения каждого отдельного пациента на междисциплинарном консилиуме.

Отложить начало лучевой терапии возможно в тех случаях, когда результаты лечения не ухудшатся или ухудшатся незначительно при ожидании ЛТ. Это возможно в следующих ситуациях:

- Бессимптомные локализованные индолентные лимфомы

- Локализованная форма лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием
- Паллиативное лечение индолентных лимфом у стабильных пациентов
- У пациентов с выявленной COVID-19 лучевая терапия откладывается до излечения инфекции (особого рассмотрения требуют случаи с прогрессированием опухоли в течение этого времени).

Укорочение курса лучевой терапии за счёт использования схем гипофракционирования возможно в ситуациях, когда ЛТ не может быть отменена или отложена. При применении гипофракционирования необходимо тщательно взвесить риски развития поздних лучевых повреждений. В руководстве ILROG при рекомендациях альтернативных схем лечения были использованы клинический опыт и радиобиологические основы. Чувствительность к фракционированию гематологических злокачественных новообразований в клинической практике изучена недостаточно. Лабораторные данные свидетельствуют о том, что биологический эффект лучевой терапии на клетки лимфомы измеряется как эквивалентная доза во фракциях 2 Гр (EQD2) расчёт следует вести, используя $\alpha/\beta = 10$ Гр (17, 18). Для расчёта рисков ранней и поздней токсичности для нормальных тканей используется значение коэффициента $\alpha/\beta = 3$ Гр.

Современные технологии 3D конформной лучевой терапии позволяют создать большой градиент дозы между мишенью (опухолью) и окружающими нормальными тканями. К тому же риски развития лучевых повреждений не велики в связи с низкими дозами ЛТ, применяемыми при лечении больных с онкогематологическими заболеваниями.

Авторы руководства подчёркивают, что гипофракционирование ЛТ в онкогематологии пока не проверено в крупных проспективных рандомизированных исследованиях, следовательно, предлагаемые схемы лечения рекомендованы для применения только в чрезвычайной ситуации пандемии COVID-19. Для больных с су-

щественной лучевой нагрузкой на сердце или легкие должно быть использовано стандартное фракционирование 2 Гр.

В таблице 1 приведены рекомендации по возможным гиподифракционированным схемам лечения, которые могут быть использованы во время пандемии COVID-19. Другие схемы фракционирования также могут применены при условии, что EQD2 эквивалентен лечебным стандартным дозам лечения

	Стандартная ЛТ		Альтернативные схемы ЛТ во время пандемии COVID-19				Биологически эквивалентные дозы	
	Очаговая доза	Число фракций	Комментарии	Общая доза	Доза за фракцию	Число фракций	$\alpha/\beta = 3$ Гр	$\alpha/\beta = 10$ Гр
ЛХ благоприятный прогноз, с ответом на химиотерапию	20 Гр	10		18Гр	3Гр	6	22Гр	20Гр
ЛХ лимфоидное преобладание (только ЛТ) ЛХ неблагоприятный прогноз, с ответом на химиотерапию	30,6 Гр	17		27Гр	3Гр	9	32Гр	29Гр
ЛХ химиорезистентная	40 Гр	20		36-39Гр	3Гр	12-13	43-47Гр	39-42Гр
НХЛ агрессивные	30 Гр	15	Нет значительн. дозовой нагрузки на сердце/ лёгкие /критич. органы	25Гр	5Гр	5	40Гр	32Гр
			Есть дозовая нагрузка на сердце/ лёгкие/крит. орг.	27Гр	3Гр	9	32Гр	29Гр
НХЛ агрессивные, химиорезистентные НХЛ агрессивные (только ЛТ)	40-50Гр	20-25	Нет значительн. дозовой нагрузки на сердце /лёгкие /критич. органы	30Гр	5гр	6	48Гр	38Гр
			Есть дозовая нагрузка на сердце/ лёгкие/крит. орг.	36-39Гр	3Гр	12-13	43-47Гр	39-42Гр

	Стандартная ЛТ		Альтернативные схемы ЛТ во время пандемии COVID-19				Биологически эквивалентные дозы	
	Очаговая доза	Число фракций	Комментарии	Общая доза	Доза за фракцию	Число фракций	$\alpha/\beta = 3$ Гр	$\alpha/\beta = 10$ Гр
Индолентная лимфома (локализованные)	24 Гр	12	Начать с 4Гр 1 фр., оценка эффекта через 2-3 мес.	4Гр	4Гр	1	6Гр	5Гр
НК/Т-клеточная лимфома	45Гр	25	У больных с эфф режимами ПХТ	36Гр	4Гр	9	50Гр	42Гр
Кожная Т-клеточная лимфома	10-12Гр	6-10	2-3 курса раз в неделю	8-12Гр	4Гр	2-3	11-17Гр	9-14Гр
Солитарная плазмочитома	40-45Гр	20-25	Не позвоночник/не голова и шея	30Гр	5Гр	6	48Гр	38Гр
			Позвоночник / голова и шея	36Гр	3Гр	12	43Гр	39Гр

ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома

С паллиативной обезболивающей целью у больных с множественной миеломой без компрессии спинного мозга рекомендовано применять 1 фракцию 8Гр, с компрессией – 20Гр за 5 фракций.

При использовании 5 Гр за фракцию до 25-30 Гр или 4 Гр за фракцию до 36 Гр рекомендуется поддерживать Dmax до < 25 Гр для сетчатки, зрительных нервов, хиазмы, ствола головного мозга, плечевого сплетения, спинного мозга ; V25< 5сс для желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника; средняя доза при облучении печени < 20 Гр; и средняя доза < 6 Гр для почек (для обеих, но оптимально, если одна почка может быть сохранена). Если эти ограничения дозы не могут быть выполнены, рекомендуется использовать режим 3 Гр за фракцию до 30 Гр при полной ремиссии, 33 Гр – при частичной и 36 Гр – при химиорезистентности. У пациентов, которые не проходят курс химиотерапии или проходят лечение по неоптимальным схемам, требуется более высокая эффективная доза, в таких случаях следует рассмотреть возможность использования стандартного фракционирования.

Список источников:

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *AMA* 2020;
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-337.
3. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, Hodgson DC, Wirth A, Milgrom SA, Mikhaeel NG, Eich HT, Illidge T, Ricardi U, Dieckmann K, Moskowitz CH, Advani R, Mauch PM, Specht L, Hoppe RT. The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 1100-1118.
4. Dabaja, B. S., Hoppe, B. S., Plastaras, J. P., Newhauser, W., Rosolova, K., Flampouri, S., Mohan, R., Mikhaeel, N. G., Kirova, Y., Specht L, and Yahalom, J., Proton therapy for the management of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas involving the mediastinum: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Blood* (in press) 2018;
5. Dabaja BS, Specht L, Yahalom J. Lymphoblastic Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 508-514.
6. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, Dabaja B, Dharmarajan K, Ng A, Ricardi U, Wirth A. Modern radiation therapy for nodal nonHodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 49-58.
7. Ng AK, Yahalom J, Goda JS, Constine LS, Pinnix CC, Kelsey CR, Hoppe B, Oguchi M, Suh CO, Wirth A, Qi S, Davies A, Moskowitz CH, Laskar S, Li Y, Mauch PM, Specht L, Illidge T. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 652-669.
8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, Girinsky T, Hoppe RT, Mauch P, Mikhaeel NG, Ng A. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854-862.

9. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, Ng AK, Ricardi U, Suh CO, Mauch PM, Specht L, Yahalom J. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 794-808.
10. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, Wirth A. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 11-31.
11. Bakst RL, Dabaja BS, Specht LK, Yahalom J. Use of Radiation in Extramedullary Leukemia/Chloroma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 314-319.
12. Pinnix CC, Yahalom J, Specht L, Dabaja BS. Radiation in Central Nervous System Leukemia: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 53-58.
13. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, on behalf of ILROG. Modern radiotherapy for primary cutaneous lymphomas – field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 32-9.
14. NCCN Guidelines Version 1.2020. B-Cell Lymphoma, www.NCCN.org
15. NCCN Guidelines Version 1.2020. Primary Cutaneous Lymphoma. www.NCCN.org
16. Appel BE, Chen L, Buxton AB, Hutchison RE, Hodgson DC, Ehrlich PF, Constine LS, Schwartz CL. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2372-9.
17. Aldridge DR, Radford IR. Explaining differences in sensitivity to killing by ionizing radiation between human lymphoid cell lines. *Cancer Res* 1998; 58: 2817-2824.
18. Bentzen SM, Dorr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, Jones DT, van der Kogel AJ, Wambersie A, Whitmore G. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology--terminology, quantities and units. *Radiother Oncol* 2012; 105: 266-268.

Глава 4

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Сочетание онкогематологического заболевания и новой коронавирусной инфекции обуславливает более тяжелое течение COVID-19 в сравнении с популяцией и высокую летальность (до 38%). К факторам неблагоприятного прогноза течения новой коронавирусной инфекции у больных с гемобластозами относятся: возраст старше 60 лет, высокий индекс коморбидности, нозологическая принадлежность к острым лейкозам, особенно к острому миелоидному лейкозу (ОМЛ), а также к миелодиспластическому синдрому (рефрактерная анемия с избытком бластов 2), статус заболевания (рецидив или прогрессия, а также впервые выявленное заболевание для острых лейкозов), тяжелое течение COVID-19, агранулоцитоз (миелотоксический или опухолевый).

Классификация вариантов COVID-19, основанная на клинической картине и тяжести возникающих осложнений, включает:

- ОРВИ
- Пневмонию без дыхательной недостаточности
- Пневмонию с острой дыхательной недостаточностью ОДН (острый респираторный дистресс синдром (ОРДС))
- Сепсис, септический шок
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболии

С целью выбора адекватной терапевтической необходимы данные о продолжительности заболевания, клинических прояв-

лениях (лихорадка, частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД)), лабораторных показателях системного воспалительного ответа (СВО) – С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, а также лейкопении и лимфопении на фоне вирусной инфекции, объеме поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), наличии осложнений: ОДН, ОРДС), требующих респираторной поддержки (низкопоточной или высокопоточной оксигенации, неинвазивной или инвазивной вентиляции легких (НИВЛ/ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Стратификации больных по тяжести течения COVID-19 позволяет выделить терапевтические подходы в соответствие с объемом легочного поражения и резвившимися осложнениями (табл. 1).

Таблица 1

Степени тяжести COVID-19: клинико-лабораторные и инструментальные характеристики

Степень тяжести	Сатурация	Объем поражения	Дополнительные критерии
Легкое течение	≥ 95	КТ 0	Температура $< 38^{\circ}\text{C}$, отсутствие пневмонии
Среднетяжелое течение	$< 95\%$	КТ 1–2	Температура $> 38^{\circ}\text{C}$, ЧДД $> 22/\text{мин}$, СРБ $> 10 \text{ мг/л}$, одышка при нагрузке, вирусная пневмония по КТ
Тяжелое течение	$\leq 93\%$	КТ 2–3	ЧДД $> 30/\text{мин}$, нестабильная гемодинамика (сАД < 90 , дАД $< 60 \text{ мм рт. ст.}$ диурез $< 20 \text{ мл/ч}$), лактат $> 2 \text{ ммоль/л}$, qSOFA > 2 балла
Крайне тяжелое течение	ИВЛ/ЭКМО	КТ 3–4	ОРДС, ОДН, Септический шок, полиорганная недостаточность (ПОН)

Этиотропная терапия – лечение, направленное на элиминацию вируса, включающее в себя противовирусные препараты (в первую очередь, ремдесивир), вируснейтрализующие моноклональные антитела (МКА), иммуноглобулин человека против COVID-19.

Ремдесивир – противовирусный препарат из класса нуклеотидных аналогов, ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, необходимую для репликации SARS-CoV-2

Показания для назначения: первая неделя заболевания, ПЦР+

Режим дозирования: 200 мг в 1 день, далее по 100 мг

Продолжительность лечения: 5–10 дней

Вируснейтрализующие моноклональные антитела – внутривенные нейтрализующие МКА человеческого иммуноглобулина G1 с активностью против SARS-CoV-2 (как для лечения, так и для постконтактной профилактики в группе пациентов высокого риска тяжелого течения COVID-19. Больные гемобластозами относятся к приоритетной группе 1-го уровня для лечения вируснейтрализующими МКА. При выборе терапии рекомендуется учитывать чувствительность местных вариантов SARS-CoV2 к вируснейтрализующим МКА. В настоящее время в Москве открыты дневные стационары для терапии пациентов онкогематологического профиля в максимально ранние сроки от начала заболевания

Общие показания для назначения МКА:

- длительность заболевания до 7 дней включительно от появления первых клинических симптомов
- ПЦР+
- «отрицательный» IgG (серонегативный) (для кислородопотребных пациентов)

1. Сотровимаб назначают при легкой и среднетяжелой форме заболевания, эффективен в отношении омикрон-штамма.

Схема лечения: сотровимаб 500 мг + физиологический раствор 100 мл в/в кап со скоростью 10 мл/мин в течение 30 мин.

Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательному веществу (гистидин, сахароза, метионин, полисорбат 80)

2. Бамланивимаб + этесевимаб используют в комбинации при легкой и среднетяжелой форме заболевания

Режим дозирования: бамланивимаб 700 мг + этесевимаб 1400 в/в – вводятся последовательно однократно. На физ растворе 100 мл. за 30 мин. каждый.

3. Касиривимаб + имдевимаб назначают в комбинации при легкой, среднетяжелой, тяжелой формах, в том числе кислородопотребных, КТ 1–2 степени с риском прогрессирования

Режим дозирования:

- При легкой и среднетяжелой форме – касиривимаб 600 мг+ имдевимаб 600 мг. Вводят однократно внутривенно в виде инфузии в суммарной дозе 1200 мг, разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида (от 50 до 250 мл), в течение 20–30 минут.
- При тяжелой форме – касиривимаб 1200 мг + имдевимаб 1200 мг в/в Вводят однократно внутривенно в виде инфузии в суммарной дозе 2400 мг, разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида (от 50 до 250 мл), в течение 20–30 минут.

4. Регданвимаб назначают в монотерапии при легкой и среднетяжелой формах заболевания.

Режим дозирования: 40 мг на 1 кг массы тела внутривенно капельно в течение 60 мин

Иммуноглобулин человека против COVID-19. Механизм действия основан на пассивной иммунизации

Показания для назначения иммуноглобулина против COVID-19:

- Высокий риск тяжелого течения
- Легкая, среднетяжелая, тяжелая и крайне тяжёлая формы
- ПЦР+
- Любые сроки заболевания при «отрицательном» IgG (серонегативный)
- Может сочетаться с противовирусной терапией

Режим дозирования: Препарат вводится однократно без разведения в/в кап в дозе 1 мл/кг массы тела в условиях стационара или дневного стационара. Начальная скорость введения – от 0.01 до 0.02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут.

Патогенетическая терапия

Цитокиновый шторм (ЦШ) является наиболее грозным осложнением новой коронавирусной инфекции, проявляющийся гипериммунной реакцией и характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и натуральных киллеров с высвобождением воспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9,

ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферонов α и β , макрофагального воспалительного белка 1 α , а также маркеров воспаления – ферритина и СРБ. По патогенезу и клинической картине ЦШ имеет много общего с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), как первичным, так и вторичным, но в отличие от ГЛГ приоритетным органом-мишенью являются легкие. Это объясняется тропизмом COVID-19 к легочной ткани. Основным проявлением цитокинового шторма при COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс синдрома с последующим присоединением полиорганной недостаточности.

На фоне вирусной инфекции и цитокинового шторма развивается повреждение эндотелия (эндотелиальная дисфункция), приводящая к тромботической микроангиопатии преимущественно легких, реже – почек, миокарда, головного мозга. Данный патогенетический механизм объясняет характерные для ковида артериальные и венозные тромбозы, включая тромбоэмболические осложнения. При критическом течении COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия и тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, клинически проявляющийся фульминантным антифосфолипидным синдромом.

Клинико-лабораторные критерии цитокинового шторма:

Основные критерии:

- Лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$
- СРБ > 15 мг/л

Дополнительные критерии:

- Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) ≥ 300 ед/л
- Ферритин > 400 нг/мл
- Д-димер ≥ 1500 нг/мл
- Нейтрофилы/лимфоциты ≥ 10
- Гемоглобин ≤ 90 + тромбоциты ≤ 110
- Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л
- ИЛ-6 ≥ 15 пг/мл
- АСТ ≥ 100 ед/л

При наличии 1 основного и 1 дополнительного факторов верифицирует гипериммунную реакцию

Терапия цитокинового шторма, синдрома активированных макрофагов включает следующие препараты (в монотерапии или в комбинации):

- Глюкокортикоиды (дексаметазон 16–24 мг/сут, метилпреднизолон 250 мг/сут) – только в стационаре!!!
- Селективные блокаторы семейства янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) (табл. 2)
- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБТ): блокаторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб), антагонисты ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) (табл. 2)

Глюкокортикоиды

Показания для назначения:

- Цитокиновый шторм (при сохранении лихорадки, маркеров системного воспалительного ответа (СВО), несмотря на применение ГИБП или при невозможности применения ГИБП)
- Прогрессирование легочного процесса со снижением сатурации ($SpO_2 < 94\%$)
- Фаза консолидации с сохраняющейся гипоксемией ($SpO_2 < 94\%$)

Режим дозирования глюкокортикостероидов (ГКС) при прогрессировании легочного процесса со снижением сатурации и в фазу консолидации с сохраняющейся гипоксемией: дексаметазон 8–16 мг в/в капельно за 1–2 введения в сутки

Режим пульс-терапии ГКС при цитокиновом шторме/ синдроме активации макрофагов:

- Дексаметазон 24 мг в/в за 1–2 введения в сутки 3 дня с переходом на дексаметазон в дозе 8–16 мг в/в за 1–2 введения в сутки
- Метилпреднизолон 250 мг в/в в 1–2 введения в сутки в течение 3-х суток. Последующие 3 дня 125 мг в/в 1 раз в сутки с переходом на дексаметазон в дозе 8–16 мг за 1–2 введения в сутки

Постепенное снижение дозы ГКС с последующей отменой начинают при снижении маркеров системного воспалительного ответа и восстановления сатурации ($SpO_2 > 94\%$), а также при присоединении вторичной инфекции (бактериальной и/или грибковой).

Таблица 2

Схемы терапии селективными блокаторами семейства янус-киназ, ГИБП и Иммуноглобулина человека против COVID-19 в зависимости от тяжести COVID-19

Степени тяжести течения	Препараты	Режим дозирования
Легкое течение	Барицитиниб или тофаци- тиниб	Барицитиниб 4 мг х 1 раза в день внутрь или тофацитиниб 10 мг х 2 раза в день внутрь в течение 7–14 дней в монотерапии или с ГИБТ при высоком риске прогрессирования
	Нетакимаб	120 мг подкожно однократно (2 инъекции по 1 мл-60 мг)
	Левилимаб	162–324 мг внутривенно капельно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 часов
	Олокизумаб	64–128 мг (1–2 флакона 160 мг/мл, 0,4 мл) внутривенно капельно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 часов. Суммарно вводить не более 256 мг
	Тоцилизумаб	200 мг в/в, при недостаточном эффекте повторное введение через 12–48 часов. При нейтропении 3–4 степени доза может быть редуцирована в 2 раза
Средне-тяжелое течение	Барицитиниб или тофаци- тиниб	Барицитиниб 4 мг х 1 раза в день внутрь или тофацитиниб 10 мг х 2 раза в день внутрь в течение 7–14 дней в сочетании с ГИБТ
	Левилимаб	324 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 часов
	Тоцилизумаб	4–8 мг/кг в/в капельно. При отсутствии эффекта (сохранение лихорадки, повышенного уровня СРБ) – повторное введение через 24–48 часов
	Сарилумаб	200–400 мг в/в капельно. При отсутствии эффекта (сохранение лихорадки, повышенного уровня СРБ) – повторное введение через 12–24 часа
	Олокизумаб	64–128 мг в/в капельно в монотерапии, с повторным введением через 24–48 часов при отсутствии эффекта или в комбинация с тоцилизумабом, сарилумабом или левилимабом в первые сутки при высоким риске прогрессирования или в качестве повторного введения через 24–48 часов после введения тоцилизумаба, левилимаба или сарилумаба при недостаточном эффекте.
	Канакинумаб	4–8 мг на кг массы тела. 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы
	Анакинра	100 мг/сут подкожно в течение 7–10 дней

Степени тяжести течения	Препараты	Режим дозирования
Тяжелое течение	Левелимаб	324 мг- 648 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 часов
	Тоцилизумаб	4–8 мг/кг в/в капельно. При отсутствии эффекта повторное введение через 24–48 часов
	Сарилумаб	200–400 мг в/в капельно. При отсутствии эффекта (сохранение лихорадки, повышенного уровня СРБ) – повторное введение через 24–48 часов
	Олокизумаб	64–128 мг в/в капельно в качестве второго препарата в комбинация с тоцилизумабом, сарилумабом или левелимабом в первые сутки или в качестве повторного введения через 24–48 часов после первого введения тоцилизумаба, левелимаба или сарилумаба при недостаточном эффекте
	Анакинра	100–200 мг/сут 1–2 раза в день внутривенно 1–3 дня, 100 мг 2 раза в день в 4 день, 100 мг однократно в 5 день
Вне зависимости от степени тяжести заболевания Назначается в любые сроки при «отрицательном» IgG. Может сочетаться с противовирусной терапией		
Иммуноглобулин человека против COVID-19		Легкая, среднетяжелая, тяжелая и крайне тяжелая формы заболевания. Препарат вводится однократно без разведения вв кап в дозе 1 мл/кг массы тела, Начальная скорость введения – от 0,01 тдо 0,02 млкг массы тела в минуту в течение 30 минут.

Противопоказания для назначения генно-инженерной терапии:

- Сепсис
- Вирусный гепатит В
- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата
- Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 норм

При нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопении $<50 \times 10^9/\text{л}$, а также пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток терапию цитокинового шторма проводят с осторожностью, дозы блокаторов ИЛ-6 и рецептора ИЛ-6 должны быть редуцированы. Предпочтительно дробное введение с интервалом в 1–2 дня для мониторинга ответа и инфекционных осложнений. Минимально эффективные/ максимально допустимые дозы ГИБП

у пациентов онкогематологического профиля представлены в таблице 3. С учетом частого снижения лихорадки и уровня СРБ после введения блокаторов ИЛ-6/ рИЛ-6 основными маркерами являются: улучшение самочувствия пациента, уменьшение дыхательной недостаточность, нормальный уровень прокальцитонина.

Таблица 3

Минимально эффективные/ максимально допустимые дозы ГИБП у пациентов онкогематологического профиля

МНН	Минимально эффективная доза	Максимально допустимая доза
Тоцилизумаб*	200 мг	800 мг
Сарилумаб*	200 мг	400 мг
Левилимаб	162 мг	972 мг
Олокизумаб	64 мг	256 мг
Канакинумаб	150 мг	750 мг
Нетакимаб	120 мг	180 мг
Анакинра	700 мг	1500 мг

** При нейтропении 3–4 степени минимально эффективная доза может быть в 2 раза меньше*

Критерии эффективности терапии ГИБП

- снижение уровня лихорадки
- снижение уровня СРБ
- снижение прочих маркеров СВО

Сохраняющиеся лихорадка и высокий уровень СРБ после однократного введения блокаторов ИЛ-6 на фоне лейкопении и лимфопении, как правило, свидетельствует о продолжающемся цитокиновом шторме и диктует необходимость повторного введения антицитокиновых препаратов, использование комбинаций, например сочетание глюкокортикостероидов и блокаторов рИЛ-6/ ИЛ-6.

В случае появления виража лихорадки на фоне повышения уровня прокальцитонина, необходим поиск возможного очага инфекции. Объем обследований может варьировать от КТ грудной полости, где сразу выявляется картина присоединившейся бактериальной инфекции, до расширенного спектра исследований:

КТ брюшной полости, придаточных пазух носа, Эхо-КТ, посевы крови из вены, центрального венозного катетера, ротовой полости, прямой кишки, мочи, выполнение бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом.

Антикоагулянтная терапия является неотъемлемой составляющей лечения новой коронавирусной инфекции. Антикоагулянты назначаются всем пациентам, находящимся в стационаре в профилактических или лечебных дозах (при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений).

У пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар используют:

1. нефракционированный гепарин (НФГ),
2. низкомолекулярные гепарины (НМГ),
3. синтетические антикоагулянты (фондапаринукс натрия).

Пероральные антикоагулянты назначают только при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения.

1. Нефракционированный гепарин

Режим дозирования: при нормальном уровне тромбоцитов и отсутствии гипокоагуляции по данным коагулограммы начальная доза гепарина составляет 10–12 ЕД/кг/ч, проводится внутривенная постоянная инфузия. У пациентов с тромбоцитопенией стартовая доза может начинаться с 250–500 ЕД/ч в зависимости от степени нейтропении.

Подбор дозы НФГ осуществляется:

- по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), целевые значения 1,5 нормы (45–55 сек.). Первый контроль АЧТВ после перевода на прямой гепарин через 5–6 часов от начала инфузии

После подбора адекватной лечебной дозы гепарина контроль коагулограммы осуществляется ежедневно

2. Низкомолекулярные гепарины (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия) назначаются в профилактических или лечебных дозах в зависимости от степени тяжести COVID-19, наличия факторов риска развития тромботических осложнений, имеющих нарушения гемостаза (табл. 4, 5)

Таблица 4

Режим дозирования НМГ для лечения COVID-19 у больных гемобластозами

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Далтепарин натрия	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤ 70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз в сутки	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза в сутки, возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг/кг) 2 раза в сутки	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг/кг) 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 1 мг/кг 1 раз в сутки

Таблица 5

Назначение антикоагулянтов в зависимости от группы пациентов

Группа пациентов	Группа препаратов	Целевые показатели	Период применения
Госпитализированные пациенты - вне критических состояний гемостаза* - без риска тромботических осложнений - с легкой степенью тяжести COVID-19 - КТ 0–1	Профилактические дозы НМГ, введение подкожное	Контроль анти-Ха активности 0,4–0,6 анти-Ха ед/л Контроль крови через 4 ч после введения НМГ, после 3–4 инъекций	Весь период госпитализации
Госпитализированные пациенты - вне критических состояний гемостаза* - с риском развития тромботических осложнений - средней и тяжелой степенью COVID-19 - КТ 1–3	Профилактические/лечебные дозы НМГ или НФГ (выбор и доза препарата на усмотрение лечащего врача)	Контроль анти-Ха активности 0,4–0,6 анти-Ха ед/л для профилактических доз НМГ Контроль анти-Ха активности – 0,6–0,8 анти-Ха ед. / мл для лечебных доз НМГ* Контроль Анти-Ха через 4 ч после 3–4 введения НМГ	Весь период госпитализации

Группа пациентов	Группа препаратов	Целевые показатели	Период применения
		Контроль дозы НФГ по АЧТВ, целевые значения 1,5 нормы (45–55 сек.). Первый контроль АЧТВ после перевода на НФГ через 5–6 часов от начала инфузии	
Пациенты, находящиеся в ОРИТ - вне критических состояний гемостаза* - тяжелое и свертывающееся течение	Лечебные дозы НМГ или НФГ (выбор и доза препарата на усмотрение лечащего врача)	Контроль анти-Ха активности— 0,6–0,8 антиХа ед. / мл для лечебных доз НМГ* Контроль анти-Ха через 4 ч после введения НМГ, после 3–4 инъекций Контроль дозы НФГ по АЧТВ, целевые значения 1,5 нормы (45–55 сек.). Первый контроль АЧТВ после перевода на НФГ через 5–6 часов от начала инфузии	Весь период нахождения в ОРИТ
Пациенты перед выпиской из стационара	Профилактика тромботических осложнений пероральными антикоагулянтами или профилактическими дозами НМГ	Контроль анти-Ха активности не требуется	Минимум 30 дней после выписки пациента из стационара

3. Синтетические антикоагулянты (фондапаринукс натрия). Препарат назначают при гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) у пациентов с гемобластомами и Профилактическая доза 2,5 мг 1 раз/сут подкожно. Лечебная доза при терапии тромбогеморрагического васкулита и тромбоэмболии легочной артерии: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.

Пероральные антикоагулянты используются преимущественно на амбулаторном этапе лечения. Режим дозирования представлен в таблице 6.

Таблица 6

**Режим дозирования НМГ для лечения COVID-19
у больных гемобластозами**

Препарат	Профилактическая доза	Лечебная доза
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут	Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев Лечение ФП: 15–20 мг 1 раз/сутки
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут	Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца Лечение ФП: 5 мг x 2 раза /сутки
Дабигатрана этексилат	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин	Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев Лечение ФП: 150 мг x 2 раза /сутки

Лабораторный мониторинг у пациентов, получающих антикоагулянты

- Целевые значения Анти-Ха 0,4–0,8 МЕ
- Контроль Анти-Ха из интактной вены через 3–4 часа после 3-й инъекции
- Контроль коагулограммы (фибриноген, протромбин, АЧТВ, тромбиновое время, Д-димер)
- При гипофибриногемии менее 2 мг/дл доза антикоагулянтов тщательно мониторируется, при тяжелой гипофибриногемии <1 мг/дл – антикоагулянты отменяют
- Биохимический анализ крови (ЛДГ, АЛТ, АСТ, креатинин, СРБ, общий анализ мочи)
- Клинический анализ крови (обязательна оценка уровня тромбоцитов к 7–8 дню лечения с целью исключения признаков гепарининдуцированной тромбоцитопении), при снижении уровня тромбоцитов – подсчет уровня тромбоцитов по Фонио

Причины гепаринорезистентности:

1. Высокий уровень белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, фактор VIII),

2. Высокий уровень фактора Виллебранда,
3. Низкая плазменная активность антитромбина III
4. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2 типа

Экстракорпоральная детоксикация и коррекция у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и гемобластозами

- **Плазмообмен (ПО)** или высокообъемный плазмообмен – это одноступенчатая процедура афереза, при котором объем эксфузии плазмы составляет 50–70% от объема циркулирующей плазмы. В качестве замещающего раствора используют донорскую плазму, а также альбумин, кристаллоиды и пр.
- **Каскадная плазмофильтрация (КПФ)** – селективный мембранный метод афереза, основанный на двойной фильтрации плазмы, направлен на удаление из плазмы патологического субстрата без использования донорской плазмы или замещающих растворов.
- **Плазмаферез (ПА)** – неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии и замещение ее компонентами крови или кровезаменителями.
- **Селективная гемосорбция цитокинов при тяжелом течении с прогрессированием ДН на фоне резистентного к терапии цитокинового шторма**
- **Заместительная почечная терапия с использованием мембран с повышенной адсорбционной способностью и высокой точкой отсечки для купирования цитокинового шторма и лечения острого почечного повреждения**
- **Селективная гемосорбция липосахаридов для терапии осложненного течения COVID-19, проявляющегося сепсисом, септическим шоком**

ПЛАЗМООБМЕН У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В патогенезе COVID-19 помимо прямого цитопатического действия вируса, тяжелого повреждения провоспалительными цитокинами, десатурации на фоне развивающегося ОРДС, важную роль играют нарушения системы коагуляции. Было показано, что более высокая частота летальных исходов оказалась связана со значительным увеличением продуктов распада фибриногена, уровня D-димера, тромбоцитопенией, а также другими проявлениями ДВС-синдрома. Известно, что развитие микротромбозов запускается в результате экзоцитоза необычно крупных мультимеров фактора фон Виллебранда (так называемых мультимеров ULVWF) и активации тромбоцитов. Комплексы тромбоциты-ULVWF откладываются на уже поврежденных эндотелиальных клетках и провоцируют развитие сосудистого микротромботического заболевания, ассоциированного с эндотелиопатией (EA-VMTD). Такой вариант тромботической микроангиопатии, подобный тромботической тромбоцитопенической пурпуре (TTP-like) сопровождается тромбоцитопенией и становится причиной развития синдрома полиорганной дисфункции (СПОН) и ДВС. При этом ОРДС можно рассматривать как один из многих органов-мишеней.

Важнейшую роль в предотвращении образования ULVWF играет ADAMTS 13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1 (протеиназа, расщепляющая фактор фон Виллебранда). Было установлено, что тромбоцитопения значимо более выражена при активности ADAMTS13 <30% по сравнению с большей величиной этого показателя.

Существуют исследования, свидетельствующие о том, что терапевтический плазмообмен с использованием плазмы здоровых доноров при сепсисе может значительно повысить активность ADAMTS13 при одновременном снижении уровня фактора фон Виллебранда. TPE также потенциально способен удалять активированные прокоагулянтные белки, заменив их природными антикоагулянтами донорской плазмы.

В зарубежной литературе имеются указания на применение ПО в качестве терапевтического метода во время текущей пандемии COVID-19 не только в целях купирования «цитокинового шторма», но и для предотвращения и лечения коагуляционных осложнений. Предварительные данные ретроспективного исследования из Китая подтвердили безопасность метода, а также показали возможность его раннего применения для предотвращения тяжелого течения болезни. Также имеются, пока единичные сообщения, о компенсации удаленной во время ПО плазмы – плазмой реконвалесцента COVID-19. Показания для проведения экстракорпоральных методов лечения представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Показания для проведения
экстракорпоральных методов лечения**

Показание	Вид методики	Основные критерии	Ближайший ожидаемый эффект
Цитокиновый шторм с выраженной клиническо-лабораторной картиной	• ПФ/КПФ	• Лихорадка > 38.5 °С • Уровень СРБ свыше > 120 • Повышение АСТ/АЛТ порядка 3–4 норм • ИМТ > 40	Минимизация интоксикационного синдрома, снижение уровня свободного пула ИЛ-6
Недостаточный эффект ГИБД или его отсутствие	• ТРЕ/ПФ/КПФ	• Сохраняющаяся лихорадка • Отсутствие положительной динамики по уровню СРБ • Прогрессирующее нарастание уровня ЛДГ • Появление/нарастание потребности в О₂	Нормализация температуры тела, снижение уровня СРБ
Развитие ТМА-подобного синдрома	• ТРЕ/КПФ	• Снижение САД менее 90 мм. рт. ст.; • Признаки тромбоза микроциркуляторного русла • Продолжающаяся прогрессия дыхательной недостаточности на фоне отсутствия выраженности воспалительного ответа (рентгенологически – прогрессирование интерстициальных изменений в легочной ткани по типу «матового стекла» (обычно на 6–8 сутки терапии))	Снижение активности ЛДГ, восстановление уровня тромбоцитов, снижение потребности в О ₂ .

Показание	Вид методики	Основные критерии	Ближайший ожидаемый эффект
		• Прогрессирующая анемия (с признаками гемолиза) • Прогрессирующая тромбоцитопения (в рамках потребления) • Лабораторно: – повышение уровня ЛДГ в 1,5–2 раза от нормы – повышение уровня Ферритина, – повышение уровня Д-димера – повышение уровня билирубина и АСТ/АЛТ – Снижение уровня АДАМТС 13 менее 70%	

Эффективность ПО может снижаться при большой площади поражения легких (при КТ 4) и при выраженной дыхательной недостаточности

От повторного ПО стоит воздержаться при появлении следующих симптомов:

- Прогрессирующем нарастании ЛДГ после процедуры ПО
- Усугублении тромбоцитопении более чем на 50 тыс.
- Нарастании ДН после сеанса ПО и увеличении потребности в кислороде более 12–15 л/мин

1) Особенности проведения плазмобмена

- Продолжительность процедуры составляет около 2 часов.
- За один сеанс удаляется 3/4 объема циркулирующей плазмы (ОЦП) со скоростью эксфузии 40–50 мл/мин (с возможным применением 300 мл CoVRes плазмы у пациентов с «ПЦР +» и «отрицательным» IgG (серонегативные))
- Рекомендуемая скорость кровотока 120–150 мл/мин.
- Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре проводится введение гепарина в контур в дозе 2,5–7,5 тыс/Ед (в соответствии с исходным уровнем АЧТВ*).

- Для профилактики реакции на введение донорской плазмы, ДО и ПОСЛЕ процедуры рекомендовано внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 125–250 мг.
- Частота процедур плазмообмена до 4 раз через каждые 24 часа

** При склонности к гиперкоагуляции (протромбиновый индекс выше 90–100%, фибриноген выше 4 г/л., число тромбоцитов выше $250 \times 10^9/\text{л}$) дозу гепарина увеличивают, при гипокоагуляции (протромбиновый индекс менее 60%, фибриноген менее 1 г/л, число -тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) дозу гепарина уменьшают. Контроль АЧТВ – не более 60 сек.*

ТЕРАПИЯ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 С ТЯЖЕЛЫМ РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ (РЕШЕНИЕМ ВРАЧЕБНОГО КОНСИЛИУМА)

Тяжелое рефрактерное течение: отрицательная динамика по КТ до 2 степени и выше в сочетании с дыхательной недостаточностью*($\text{SpO}_2 < 94\%$) при отсутствии эффекта от **предшествующей патогенетической** терапии (при отсутствии альтернативных причин возникновения ДН).

ЦИКЛОФОСФАМИД

Показания к назначению циклофосфамида

- Отрицательная динамика КТ до 2 степени и выше, несмотря на проведенную биологическую терапию
- Сохраняющаяся в течение 36 часов после последнего введения ГИБТ клиническая картина дыхательной недостаточности или отрицательная динамика дыхательной недостаточности, требующая продленной оксигенотерапии с потоком более 10 л/мин для достижения сатурации кислорода $\geq 92\%$ и/или неинвазивной вентиляции легких и/или высокопоточной оксигенации

- Тяжелое течение COVID-19 (согласно актуальным временным методическим рекомендациям МЗ РФ)

Противопоказания к назначению циклофосфида

- Возраст ≥ 75 лет
- Клинический манифестирующий синдром полиорганной недостаточности (SOFA > 2 баллов)
- Острое почечное повреждение, требующее проведения заместительной почечной терапии
- Клинически значимая бактериальная или грибковая инфекция
- Уровень прокальцитонина $> 1,0$ нг/л
- Уровень АСТ/АЛТ 10 верхней границы нормы (ВГН)
- Пациенты с циррозом печени, у которых балл Чайлд-Пью С

Режим дозирования

При массе тела менее 90 кг циклофосфамид назначается в режиме 200 мг в/в нагрузочная доза в первый день, затем по 100 мг в/в в сутки с ежедневной оценкой клинической и лабораторной динамики (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты крови).

При массе тела более 90 кг циклофосфамид назначается в режиме 400 мг/сут в/в нагрузочная доза в первый день, затем по 200 мг в сутки с ежедневной оценкой клинической и лабораторной динамики (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты крови).

При тяжелой печеночной недостаточности (Чайлд-Пью В) рекомендовано снижение дозы на 25%, при Чайлд-Пью С препарат не назначается

При тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 10 мл/мин) рекомендовано снижение дозы на 50%.

Положительный клинический эффект

Положительный клинический эффект расценивается как снижение потребности в кислородотерапии менее 5 л/мин обязательно в сочетании с явным уменьшением патологически измененных зон легких по данным КТ. Прекращение введения циклофосфамида

да ранее достижения указанных эффектов опасно развитием «эффекта отдачи» в виде прогрессирования поражений легких.

При назначении терапии циклофосфамидом необходимо оценивать критерии безопасности и эффективности терапии

Критерии прекращения введения циклофосфамида

- повышение уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза
- развитие миелотоксического агранулоцитоза
- переход на низкопоточный кислород (6 л/мин + положительная динамика по данным КТ ОГК)

ЭТОПОЗИД

Этопозид подавляет пролиферацию быстро делящихся клеток за счёт ингибирования топоизомеразы II. Препарат оказывает действие за счет повреждения ДНК: блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G2 фазе и поздней S-фазе митотического цикла. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе, а также подавляет проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК.

При COVID-19 вирус SARS-CoV-2 неспецифически активирует CD8⁺-положительные цитотоксические Т-лимфоциты, которые не только пролиферируют, но и секретируют большое количество цитокинов и хемокинов: интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-7 (ИЛ 7), фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов, интерферона- γ (IFN- γ), индуцибельный белок 10, хемоаттрактант моноцитов 1, макрофагальный воспалительный белок 1- α и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), вызывая явление, известное как «цитокиновый шторм». При этом происходит разобщение между цитотоксическими Т-лимфоцитами и презентующими вирусные антигены макрофагами. Такие макрофаги тоже оказываются активированными и не возвращаются к состоянию покоя из-за отсутствия нормального взаимодействия с Т-клетками.

Этопозид подавляет рост продуцирующих цитокины клеток, но это не единственный положительный эффект от применения этого препарата при лечении ковида. Следующим по времени, но не менее значимым результатом действия этопозида является восстановление нормального взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов, развитие специфического цитотоксического клеточного ответа, направленного против SARS-CoV-2, своевременная остановка излишней активации макрофагов и остановке развития фиброза.

Исходя из вышеописанного механизма действия этопозида предлагаются следующие схемы лечения (в комбинации с циклофосфамидом и в режиме монотерапии) пациентов с COVID-19:

Показания для назначения циклофосфамида в сочетании с этопозидом (Cph +Vp) при Covid-ассоциированной пневмонии тяжелой степени:

1. День болезни Covid-19 – с 10 дня и более
2. Объем поражения легочной паренхимы – более 25% (КТ 2–3–4)
3. Отсутствие положительного ответа или недостаточный ответ на терапию генно-инженерными биологическими препаратами в течение 36–72 часов:
 - сохраняется клиника дыхательной недостаточности, требующая продленной оксигенотерапии с потоком более 5 л/мин
 - неинвазивная вентиляция легких более 8 ч в сутки
 - ИВЛ с $p/f < 200$
4. Лабораторные показатели
 - нарастание Д-димера
 - нарастания ферритина > 300 мкг/л
 - тенденция к нарастанию ЛДГ > 350 мкмоль/л от нормальных показателей или умеренно повышенных.
5. Отсутствие стабилизации или положительной клинической картины, и лабораторной динамики за 3 дня терапии циклофосфамидом (суммарная доза 600 мг) в монорежиме.

Схема терапии Сph +Vp :

Препарат	Доза	День введения	Путь введения
Циклофосфамид	200 мг в сутки	1–3 дни курса	внутривенно, капельно, инфузия до 60 мин
Циклофосфамид	100 мг в сутки	4–5–6–7–8 дни курса	внутривенно, капельно, инфузия до 60 мин
Этопозид	по 50 мг два раза в сутки	4–5–6–7–8 дни курса	внутривенно, капельно, инфузия до 60 мин

Комментарии:

Суммарная доза циклофосфамида за курс 1100 мг

Суммарная доза этопозиды за курс 500 мг

Оценка клинического эффекта на 7–8 день курса.

При достижении положительного клинического ответа у больного до окончания проведения полного курса Сph+Vp, введение этопозиды и циклофосфамида может быть прекращено раньше.

Положительный клинический эффект расценивается как:

- снижение потребности в кислородотерапии менее 4–5 л/мин (или минимальные потоки: 2–3 л/мин)
- значительное уменьшение патологически измененных зон легких по данным компьютерной томографии
- SpO₂ 94% и выше на атмосферном воздухе, снижение ЧДД

Противопоказания для назначения этопозиды:

- Гиперчувствительность (кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, анафилактические реакции)
- Тяжелые нарушения функции почек и печени (повышение печеночных ферментов более 5 норм)
- Активный бактериальный процесс (повышение прокальцитонина более 2,5 нг/мл)
- Активная грибковая инфекция
- Беременность и период грудного вскармливания

Мониторинг безопасности

- развитие миелотоксического агранулоцитоза
- оценка клинической эффективности

- оценка динамики развития дыхательной недостаточности (в т.ч. по степени респираторной поддержки)

Антибактериальная и противогрибковая терапия

Присоединение вторичной инфекции является частым осложнением течения новой коронавирусной инфекции у больных онкогематологического профиля: бактериальная флора, ассоциированная с пребыванием в отделениях реанимации и вентиляцией легких; клостридиальные колиты на фоне предшествующей антибактериальной терапии. В случаях присоединения COVID-19 на фоне миелотоксического или опухолевого агранулоцитоза ведение пациентов и антибактериальная терапия проводится по общим правилам для больных с гемобластозами и фебрильной нейтропенией (мониторинг очагов инфекции, маркеров системного воспаления, бактериологические исследования). Профилактическое назначение антибиотиков не показано.

Инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз являются наиболее частыми грибковыми осложнениями у онкогематологических пациентов с *COVID-19*. Мукормикоз в российской популяции больных гемобластозами и новой коноравирусной инфекцией встречается редко. Препаратами выбора для лечения инвазивного аспергиллеза являются вориконазол и изавуконазол, инвазивного кандидоза – эхинокандины. При подтвержденной кандидемии показана обязательная смена ЦВК

Нередко у пациентов – реконвалесцентов по *COVID-19* отмечается присоединение вирусной инфекции (ЦМВ, ВПГ 1-2, 6), пневмоцистной пневмонии

Иммунохимиотерапии у пациентов с коронавирусной инфекцией

Показания для проведение химиотерапии на фоне COVID-19 можно разделить на витальные и срочные.

К витальным показаниям относятся ситуации, когда отложить химиотерапию не представляется возможным в связи с манифестацией/ прогрессией/ рецидивом заболевания, тре-

бующей проведения химиотерапии в условиях ковидного стационара:

- Острые лейкозы (индукция/консолидация), агрессивные НХЛ, особенно в дебюте при большой опухолевой массе, синдроме сдавления, тяжелой опухолевой интоксикации, или на этапе до достижения ремиссии (ДВККЛ, ПМВКЛ, ЛБ, высокоагрессивная В-клеточная лимфома, периферические Т-клеточные лимфомы и т.д.)
- Синдром Рихтера
- Индолентные лимфомы/ В-ХЛЛ, осложненные гемолизом, иммунной тромбоцитопенией, опухолевым агранулоцитозом и тд
- Бластоидный вариант ЛКМЗ с лейкемизацией

Срочные показания – клинические ситуации, когда нельзя отложить противоопухолевую терапию на длительный срок из-за риска прогрессирования заболевания, но есть возможность добиться стабилизации состояния больного по COVID-19 (консолидация очагов поражения легочной ткани, исчезновение интоксикационного синдрома, отрицательные тесты ПЦР, появление противовирусного иммунного ответа) и выписать больного на 2-недельный карантин:

- Острые лейкозы (поддержка)
- Агрессивные НХЛ (локальные стадии, небольшая опухолевая масса, отсутствие симптомов интоксикации, достигнутая ремиссия на предшествующих курсах ПХТ) – есть возможность выписать больного на 2-недельный карантин без рисков прогрессирования заболевания
- Лимфома Ходжкина (первичная и р/р)
- Индолентные НХЛ (генерализованные, bulky disease, В-симптомы)
- ХЛЛ с del17p

Примечание. Если у пациента со срочными показаниями персистирует COVID-19, несмотря на проведение этиотропной терапии, необходимо тщательно взвесить возможные риски/ пользу от проведения химиотерапии на фоне активной коронавирусной инфекции.

Применение анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаб, обинутузумаб). Использование МКА в сочетании с химиотерапией статистически достоверно повышают эффективность противоопухолевой терапии. В то же время терапия анти-CD20 МКА препятствует формированию полноценного противовирусного (анти-ковидного) иммунитета. В период эпидемии новой коронавирусной инфекции противоопухолевая терапия проводится в полном объеме с включением в протоколы анти-CD20 МКА в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Особенности терапевтической тактики включают обязательную вакцинацию пациентов и активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения. Предпочтение должно отдаваться протоколам с амбулаторным введением препаратов (если это возможно в соответствии с клиническими рекомендациям), максимально ограничиваются посещения клиники и активно используются телемедицинские консультации.

В случаях необходимости проведения химиотерапии по витальным показаниям на фоне COVID-19 введение анти-CD20 МКА исключают из программы на этапе острой инфекции.

Тактика проведения иммунохимиотерапии у реконвалесцентов COVID-19 представлена в таблице 8.

Таблица 8

Иммунный статус реконвалесцента COVID-19	Тактика противоопухолевой терапии
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют	Анти-CD20 МКА не вводятся, химиотерапия проводится по витальным/ срочным показаниям на фоне этиотропной терапии COVID-19, активный мониторинг состояния пациента
ПЦР «-», IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют	Иммунохимиотерапия в полном объеме (включая анти-CD20 МКА), активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения, вакцинация
ПЦР «-», IgG к SARS-CoV-2 в достаточном титре	Иммунохимиотерапия в полном объеме включая анти-CD20 МКА)

Данные рекомендации актуальны не только для госпитализированных пациентов с тяжелым рефрактерным течением, но и для всех пациентов с ФЛ и ХЛЛ.

Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)

Пациентам с нейтропенией (после химиотерапии, вследствие опухолевого поражения, вирусной инфекции и т.д.) на фоне новой коронавирусной инфекцией не рекомендуется введение Г-КСФ из-за риска усиления проявлений цитокинового шторма.

В то же время летальность у больных с нейтропенией 4 степени и COVID-19 превышает 60% (Kaluzhskaya K. Blood, 2021: 138 (S1): 3391. Это диктует необходимость более активного применения Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении, расширяв показания к первичной профилактике при проведении курсов химиотерапии с риском фебрильной нейтропении, превышающем 10%. Предпочтение в период пандемии отдается пролонгированным формам (пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов). Нозологии и проводимые курсы иммунохимиотерапии, требующие введения Г-КСФ представлены в таблице 9.

Таблица 9

Лимфопролиферативные заболевания и программы иммунохимиотерапии, требующие введения Г-КСФ

Нозологии	Курсы
ДБКЛ, Лимфома Беркита	R-CHOP, DA-R-EPOCH, R-Hyper-CVAD, DHAP, ESHAP, ICE, GDP, MINE
Лимфома из клеток мантии	R-CHOP, VR-CAP, R-Hyper-CVAD, R-MaxiCHOP
Лимфома маргинальной зоны	R-CHOP
Лимфома Ходжкина	BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14
Множественная миелома	DCEP
Нодальные Т клеточные лимфомы	CHOP, DA-EPOCH, ESHAP, ICE
Фолликулярная лимфома	R-CHOP, G-CHOP

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.21)

2. Протокол терапии госпитализированных больных с COVID-19 в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», приказ № 871 от 02.12.2021

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Межлекарственное взаимодействие – изменение эффективности и безопасности лекарственного препарата под действием другого лекарственного препарата, ксенобиотиков, пищи. Межлекарственные взаимодействия могут снижать эффективность применяемых препаратов, а также повышать токсичность. Межлекарственные взаимодействия могут происходить на любом уровне: фармацевтическом, фармакокинетическом и фармакодинамическом.

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией характеризуются высоким риском нежелательных лекарственных реакций и межлекарственных взаимодействий, в том числе тяжёлых. Высокий риска развития нежелательных реакций обусловлен как течением основного заболевания, коморбидностью, нарушением функции почек и/или печени, так и необходимостью назначения большого количества лекарственных препаратов для лечения COVID-19 (полифармация). Взаимодействия применяющихся для лечения новой коронавирусной инфекции препаратов представлены в таблице.

Межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, наиболее часто применяющихся при лечении COVID-19

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
Все иммуносупрессивные препараты	Вакцины	Снижение эффективности вакцин	Индивидуальное определение сроков вакцинации (см. раздел «Вакцинация»)
Комбинации иммуносупрессивных препаратов	Риск тем выше, чем выше доза иммуносупрессантов и чем большее их число используется	Повышение риска вторичных инфекций: ✓ Типичные бактериальные инфекции (респираторные, урологические, КАИК, интраабдоминальные и др); ✓ Оппортунистические инфекции: ➢ Вирусные (СМV, ВПГ и другие) ➢ Грибковые (кандидоз, аспергиллёз, пневмоцистоз) ➢ Микобактериозы	Мониторинг клинических, лабораторных, инструментальных показателей. При появлении признаков вторичных инфекций – обследование для верификации инфекционного очага и патогена, максимально раннее назначение этиотропной антимикробной терапии
	Макролиды	Повышение риска опухолей (лимфомы, опухоли солидных органов) – отсроченный эффект	
Глюкоротикостероиды: Метилпреднизолон, Дексаметазон	Вориконазол	Повышение концентрации и повышение токсичности ГКС	
	НПВП	Острые язвы ЖКТ	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
	Амфотерицин В	Гипокалемия	Контроль и коррекция уровня калия
	Петлевые диуретики	Тендиниты, разрыв сухожилий	По возможности выбор альтернативных антибактериальных препаратов

Продолжение табл.

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
Генно-инженерные биологические препараты – блокаторы ИЛ-6, ИЛ-1: Тоцилизумаб (Актэма) Левинумаб (Илсира) Сарилумаб (Кевзара) Олоклизумаб (Артлегия) Канакинумаб (Иларис)	НПВП	Повышение риска дивертикулита, язвы ЖКТ, в том числе осложнённой	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
	Противосудорожные препараты	Усиление метаболизма, снижение эффективности	Проведение терапевтического лекарственного мониторинга
	Амиодарон	Усиление метаболизма, снижение эффективности амиодарона	Контроль ЭКГ не реже 1 раза в 5 дней
	Аликсабан, Ривароксабан	Усиление метаболизма, повышение риска тромбозов	Избегать совместного применения (назначение возможно через 7 дней после введения ГИБП)
Барicitиниб (Олуминант)	НПВП	Повышение риска дивертикулита, язвы ЖКТ, в том числе осложнённой	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
	НПВП	Повышение риска дивертикулита, язвы ЖКТ, в том числе осложнённой	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
Тофациитиниб (Яквинус)	Макролиды	Повышение концентрации, повышение токсичности тофациитиниба	Избегать совместного назначения
	Вориконазол	Снижение концентрации, снижение эффективности тофациитиниба	
	Карбамазепин		
Иммуноглобулин человека против COVID-19 (Ковид-глобулин)	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействий	Комментарии
Бамланивимаб	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		
Эгесевимаб	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		
Сотровимаб	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		
Касиривимаб/ Имдевимаб	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		
Регданвимаб	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		
Молнупиравир	Значимых межлекарственных взаимодействий не найдено		
Нирмателрвир/ ритонавир	Циклоспорин	Повышение концентрации, повышение токсичности иммуносупрессантов	Избегать совместного применения При необходимости – мониторинг концентрации препарата в крови
	Такролимус		
	Сиролимус	Повышение концентрации, повышение риска развития нежелательных побочных реакций, в том числе неожиданных и жизнеугрожающих	Избегать совместного назначения
	Акалабрутиниб		
	Бозутиниб		
	Брентуксимаб		
	Ведетотин		
	Венетоклакс		
	Винбластин		
	Винкристин		
	Дазатиниб		
	Занубрутиниб		
	Ибрутиниб		
	Мидостаурин		
	Нилотиниб		
	Церитиниб		
	Руксолитиниб		
	Иматиниб		

Продолжение табл.

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
	Варфарин	Усиление эффекта варфарина, повышение риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих	Избегать совместного применения, выбор альтернативного антикоагулянта (НМГ, НФГ). Возобновление терапии варфарином через 7–14 дней после окончания терапии Нирмателвир/ритонавиром под тщательным контролем МНО
	Ривароксабан Апиксабан	Повышение концентрации антикоагулянтов, повышение риска кровотечений	Избегать совместного применения, выбор альтернативного антикоагулянта (НМГ, НФГ). Возобновление терапии через 7–14 дней после окончания терапии Нирмателвир/ритонавиром
	Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина	Тщательный мониторинг сыvorоточной концентрации дигоксина при совместном применении
	Статины	Повышение концентрации и повышение риска развития тяжёлых нежелательных реакций (острый гепатит, рабдомиолиз)	Совместное применение не рекомендуется
	Антиаритмики (Амиодарон, Пропафенон, Флекаинид и др)	Повышение риска аритмий, в том числе жизнеугрожающих	Избегать совместного назначения
	Антиконвульсанты: Карбамазепин, Фенобарбитал Фенитоин	Уменьшение концентрации и снижение противовирусной эффективности нирмателвир/ритонавира Повышение концентрации, повышение токсичности карбамазепина Снижение концентрации, снижение эффективности фенобарбитала и фенитоина	Избегать совместного назначения. Выбор альтернативных противосудорожных препаратов

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
Фавипиравир	Вориконазол	Снижение концентрации и эффективности вориконазола	Избегать совместного назначения. Выбор альтернативного антимикотика или противовирусного препарата
	Изавуконазол, Кетоконазол, Итраконазол	Повышение концентрации и токсичности кетоконазола, итраконазола и нирмателера	Ожидается поступление новых данных о взаимодействиях и возможности совместного применения
	Рифампицин	Снижение концентраций и эффективности нирмателера/ритонавира	Избегать совместного применения
	Зверобой продырявленный	Снижение концентраций и потеря эффективности нирмателера/ритонавира	Избегать совместного применения
	Петлевые диуретики	Гиперурикемия	Контроль уровня мочевой кислоты до начала и после окончания терапии
Ремдесивир (Вектури, Ремдеформ)	НПВП, парацетамол	Повышение вероятности повышения трансаминаз	Избегать совместного назначения. При необходимости – контроль уровня АлаТ, АсАТ, ЩФ, билирубина не реже 1 раза в 3 дня
	Гидроксихлорохин	Неэффективность ремдесивира	Избегать совместного назначения
Гепарин	НПВП	Повышение риска кровотечений, острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложнённых	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
	Антиагреганты	Повышение риска кровотечений	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе

Продолжение табл.

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
	Антикоагулянты		Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
	Цефоперазон/сульбактам		Контроль коагулограммы
	Нинтеданиб		Контроль коагулограммы
	Инсулин и пероральные сахароснижающие препараты		Контроль гликемии
	иАПФ и БРА	Гиперкалиемия	Контроль и коррекция уровня электролитов
Низкомолекулярные гепарины: ✓ Далтепарин (Фрагмин, Дальтеп) ✓ Эноксапарин (Клексан, Эниксум и др) ✓ Надропарин (Фраксипарин)	НПВП	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложнённых	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
		Повышение риска кровотечений	Контроль коагулограммы
	Антиагреганты, Антикоагулянты	Повышение риска кровотечений	Контроль коагулограммы
	Декстраны		
Аликсабан (Эликвис)	НПВП	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложнённых	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
Ривароксабан (Ксарелто)	Вориконазол	Увеличение плазменных концентраций апиксабана, повышение риска кровотечений	Избегать совместного назначения. Выбор альтернативного антикоагулянта
	Макролиды		Избегать совместного назначения.
	Рифампицин	Снижение плазменных концентраций апиксабана, повышение риска тромбозов	Выбор альтернативного антикоагулянта
	Карбамазепин		Избегать совместного назначения.
	Антиагреганты	Повышение риска кровотечений	Выбор альтернативного антикоагулянта
	Антикоагулянты		Контроль коагулограммы
	Антиагреганты	Повышение риска кровотечений	
	Антикоагулянты		
	НПВП	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложнённых	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе
	Макролиды		Избегать совместного назначения.
Дабигатран (Прадакса)	Флуконазол, вориконазол	Повышение концентрации ривароксабана, повышение риска кровотечений	Выбор альтернативного антикоагулянта
	Рифампицин	Снижение концентрации ривароксабана, повышение риска тромбозов	Избегать совместного назначения.
	Антиагреганты	Повышение риска кровотечений	Выбор альтернативного антикоагулянта
	Антикоагулянты		
	НПВП	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложнённых	Избегать совместного назначения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) в профилактической дозе

Препарат	Клинически значимые сопутствующие препараты	Проявления взаимодействия	Комментарии
Циклофосфамид	Амиодарон	Повышение концентрации дабигатрана, повышение риска кровотечений	Избегать совместного назначения.
	Макролиды		Выбор альтернативного антикоагулянта
	Рифампицин	Снижение концентрации дабигатрана, повышение риска тромбозов	Избегать совместного назначения.
	Метронидазол	Галлюцинации, психоз	Избегать совместного назначения.
	Ганцикловир	Усугубление миелотоксичности, острое почечное повреждение	Избегать совместного назначения.
	Дигоксин	Снижение всасывания, снижение эффективности дигоксина	Проведение терапевтического лекарственного мониторинга
Этопозид	Карбамазепин	Увеличение концентраций и токсичности циклофосфамида	Избегать совместного назначения. При необходимости – проведение терапевтического лекарственного мониторинга
	Карбамазепин	Снижение концентрации и эффективности этопозид	Избегать совместного назначения
	Флуконазол	Повышение концентрации и токсичности этопозид	Избегать совместного назначения
	Линезолид		
	Метронидазол Нитрофураны	Повышение риска периферической полинейропатии	Избегать совместного назначения

Примечания

✓ Наличие межлекарственных взаимодействий не исключает комбинированное применение лекарственных препаратов, однако требует более тщательного мониторинга безопасности

✓ Перечень межлекарственных взаимодействий не является исчерпывающим, касается только наиболее часто использующихся для лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, сопутствующей патологией и COVID-19

✓ Антиагреганты: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, клопидогрель, прасугрел, тикагрелор

✓ Антикоагулянты: нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, апиксабан, ривароксабан, дабигатран, варфарин

✓ НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты (метамизол натрия, диклофенак, кеторолак, кетопрофен и т.д.)

✓ Макролиды – эритромицин, кларитромицин, в наименьшей степени – азитромицин

✓ иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: каптоприл, эналаприл, периндоприл и другие

✓ БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина – лозартан, валсартан, кандесартан и другие

Список литературы

1. Государственный регистр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ <https://grls.rosminzdrav.ru>

2. База данных Drugs.com

3. «Клиническая фармакология» Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Архипов В.В. и др. Москва, 2018.

Информация об авторах

Глава 1

Казаков Сергей Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России г. Москва, России, Президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛД)

Глава 2

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., старший научный сотрудник, клинико-диагностическое отделение гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая наблюдением отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., доцент каф. онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Виноградова Ольга Юрьевна, д.м.н., руководитель Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный научный сотрудник отдела инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Волошин Сергей Владимирович, к.м.н., руководитель гематологической клиники ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, член Европейской группы трансплантации костного мозга (ЕВМТ), член Европейской гематологической Ассоциации (ЕНА)

Гиршова Лариса Леонидовна, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии № 2, старший научный сотрудник НИО клинической онкологии Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова

Демина Елена Андреевна, д.м.н., профессор кафедры гематологии и клеточной терапии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Константинова Татьяна Семеновна, к.м.н., зав. отделением гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СЦ «СОКБ № 1»,

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УГМУ, главный внештатный гематолог Свердловской области и УрФО

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., начальник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., руководитель управления по научной и образовательной работе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Минаева Наталья Викторовна, к.м.н., зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ФМБА

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая клинко-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Молоствова Валентина Захаровна, зам. главного врача по терапии, клинический руководитель отделения гематологии и химиотерапии Краевой клинической больницы № 1 им. проф. Сергеева г. Хабаровск, главный внештатный гематолог Минздрава России по ДФО

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии им. академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, зав. дневным стационаром Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, профессор, д.м.н., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов

Попова Марина Олеговна, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова

Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе и зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, зам. главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. отделом инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Самойлова Ольга Сергеевна, к.м.н., зав. отделением гематологии ГБОУ НО «Нижегородская городская клиническая больница им Семашко», главный внештатный гематолог МЗ РФ в Приволжском федеральном округе

Смолянинова Анна Константиновна, к.м.н., врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соловьев Максим Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Стадник Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», зав. отделением гематологии и онкологии КДЦ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России

Тумян Гаяне Сепуговна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов ФГБОУ НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., заведующая клинко-диагностическим отделением гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Центрального федерального округа РФ

Хусаинова Гульнара Наилевна, к.м.н., зав. отделением химиотерапии 2 «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» им. проф. Сигала М.З.

Челышева Екатерина Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинко-диагностического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Чернова Наталья Геннадьевна, к.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, курсом клинической лабораторной генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гематолог МЗ РФ в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах

Шихбабаева Джарият Исмаиловна, к.м.н., врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Глава 3

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н. профессор каф. онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, в.н.с. отделения радиотерапии ФГБОУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Глава 4

Андреев Сергей Сергеевич, зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ 52 г.Москвы ДЗМ

Барях Елена Александровна, д.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Гаглоева Динара Эмзаровна, врач-гематолог ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Гришина Екатерина Юрьевна, врач-гематолог ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Желнова Евгения Ивановна, к.м.н., зав. отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Каримова Екатерина Алексеевна, врач-гематолог ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Кочнева Ольга Львовна, врач-гематолог ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Мисюрина Елена Николаевна, к.м.н., руководитель гематологической службы ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Поляков Юрий Юрьевич, врач-гематолог ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Толстых Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог ГБУЗ ГКБ 52 г. Москвы ДЗМ

Научное издание

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Под редакцией академика РАН *И.В. Поддубной*

Подписано в печать 14.04.2022 г. Формат 60х90 1/16. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,75. Заказ 3330. Тираж 2500 экз.

Отпечатано ООО «Издательство «Экон-Информ»
129329, Москва, ул. Кольская, д. 7, стр. 2. Тел. (499) 180-9407
www.ekon-inform.ru; e-mail: eep@yandex.ru